

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 49/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26017</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 24. Juli 1997 (24.07.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/00209 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 16. Januar 1997 (16.01.97) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 03 033.1 19. Januar 1996 (19.01.96) DE <b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). <b>(72) Erfinder:</b> PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich; Gosslerstrasse 28a, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). SCHLECKER, Wolfgang; Friedelstrasse 15, D-12047 Berlin (DE). WEINMANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd; Markendorfer Strasse 5, D-13439 Berlin (DE). EBERT, Wolfgang; Hortensienstrasse 64, D-12203 Berlin (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> PERFLUOROALKYL-CONTAINING METAL COMPLEXES AND THEIR USE IN NMR DIAGNOSTICS <b>(54) Bezeichnung:</b> PERFLUORALKYLHALTIGE METALLKOMPLEXE UND IHRE VERWENDUNG IN DER NMR-DIAGNOSTIK <b>(57) Abstract</b> The invention concerns new monomer perfluoroalkyl-substituted metal complexes, a process for their production, and their use in diagnostics and therapy. The compounds according to the invention are particularly suited for use as in vivo contrast agents in nuclear spin resonance tomography (MRT). They can be preferably used as blood pool agents and contrast agents for lymphography. <b>(57) Zusammenfassung</b> Die Erfindung betrifft neue, monomere, perfluoralkylsubstituierte Metallkomplexe, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in Diagnostik und Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere als in vivo-Kontrastmittel in der Kernspintomographie (MRT) geeignet. Bevorzugt können sie als blood-pool-agents und als Lymphographika eingesetzt werden.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

---

PERFLUORALKYLHALTIGE METALLKOMPLEXE UND IHRE  
VERWENDUNG IN DER NMR-DIAGNOSTIK

---

5

10 Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten  
Gegestände, d. h. neue, monomere, perfluoralkylsubstituierte, paramagnetische  
Metallkomplexe und Komplexsalze, pharmazeutische Mittel enthaltend diese  
Metallkomplexe, Verfahren zu deren Herstellung, und ihre Verwendung als  
15 Kontrastmittel in der  $^1\text{H}$ -NMR-Diagnostik und -Spektroskopie,  
Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik sowie als Radiotherapeutika.

Die kernmagnetische Resonanz (NMR) ist heute eine breit angewendete, für die  
in vivo-Bildgebung ausgenutzte Methode der medizinischen Diagnose, mit der  
über die Messung der magnetischen Eigenschaften der Protonen im Körperwasser  
20 Körpergefäße und Körpergewebe (einschließlich Tumore) dargestellt werden  
können. Es werden hierzu z. B. Kontrastmittel eingesetzt, die durch Beeinflussung  
bestimmter NMR-Parameter der Körperprotonen (z. B. der Relaxationszeiten  $T^1$   
und  $T^2$ ) eine Kontrastverstärkung in den resultierenden Bildern bewirken bzw.  
diese Bilder erst lesbar machen. Vor allem kommen Komplexe paramagnetischer  
25 Ionen, wie z. B. Gadolinium-enthaltende Komplexe (z. B. Magnevist<sup>®</sup>) aufgrund  
des Effektes der paramagnetischen Ionen auf die Verkürzung der  
Relaxationszeiten zur Anwendung. Ein Maß für die Verkürzung der  
Relaxationszeit ist die Relaxivity, die in  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  angegeben wird.

30 Paramagnetische Ionen, wie z. B.  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$  können  
nicht in freier Form als Lösungen verabreicht werden, da sie hoch toxisch sind.  
Um diese Ionen für eine in vivo-Anwendung geeignet zu machen, werden sie in  
der Regel komplexiert, was erstmalig in EP 0 071 564 A1 beschrieben wird  
(Komplexierung mit Aminopolycarbonsäuren, z. B. mit Diethylentriamin-  
35 pentaessigsäure [DTPA]). Das Di-N-methylglucaminsalz des Gd-DTPA-

Komplexes ist unter dem Namen Magnevist® bekannt und wird u.a. zur Diagnose von Tumoren im menschlichen Gehirn und in der Niere angewandt.

5 Das in der französischen Patentschrift 25 39 996 beschriebene Megluminsalz der Gd-DOTA (Gadolinium-III-Komplex des 1,4,7,10-Tetracarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans) ist ein weiteres Kontrastmittel, das sich in der Kernspintomographie sehr gut bewährt hat und unter dem Namen Dotarem® registriert wurde.

10 Diese Kontrastmittel sind jedoch nicht für alle Anwendungsfälle befriedigend einzusetzen. So verteilen sich die zur Zeit klinisch eingesetzten Kontrastmittel für die modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie (MRI) und Computertomographie (CT) wie z.B. Magnevist®, Pro Hance®, Ultravist® und Omniscan® im gesamten extrazellulären Raum des Körpers (im Intravasalraum und im Interstitium).

20 Besonders zur Darstellung von Gefäßen sind jedoch Kontrastmittel wünschenswert, die sich bei Applikation in den vasalen Raum (Gefäßraum) auch ausschließlich in diesem verteilen und ihn damit markieren (sog. blood-pool-agents).

Es wurde versucht, diese Probleme durch Verwendung von Komplexbildnern, die an Makro- oder Biomoleküle gebunden sind, zu lösen. Damit war man bisher nur sehr begrenzt erfolgreich.

25 So ist beispielsweise die Anzahl paramagnetischer Zentren in den Komplexen, die in den EP 0 088 695 A1 und EP 0 150 844 A1 beschrieben sind, für eine zufriedenstellende Bildgebung nicht ausreichend.

30 Erhöht man die Anzahl der benötigten Metallionen durch mehrfache Einführung komplexierender Einheiten in ein makromolekulares Biomolekül, so ist das mit einer nicht tolerierbaren Beeinträchtigung der Affinität und/oder Spezifität dieses Biomoleküls verbunden [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

Makromolekulare Kontrastmittel für die Angiographie, wie Albumin-Gd-DTPA, werden in Radiology 1987; 162: 205 beschrieben. Albumin-Gd-DTPA zeigt jedoch 24 Stunden nach intravenöser Injektion bei der Ratte eine Anreicherung im Lebergewebe, die fast 30 % der Dosis ausmacht. Außerdem werden in 24 Stunden  
5 nur 20 % der Dosis eliminiert.

Das Makromolekül Polylysin-Gd-DTPA (EP 0 233 619 A1) kann ebenfalls als blood-pool-agent eingesetzt werden. Diese Verbindung besteht jedoch herstellungsbedingt aus einem Gemisch von Molekülen verschiedener Größe. Bei  
10 Ausscheidungsversuchen bei der Ratte konnte gezeigt werden, daß dieses Makromolekül unverändert durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden wird. Synthese-bedingt enthält Polylysin-Gd-DTPA aber auch Makromoleküle, die so groß sind, daß sie bei der glomerulären Filtration die Kapillaren der Niere nicht passieren können und somit im Körper zurückbleiben.  
15

Auch makromolekulare Kontrastmittel auf der Basis von Kohlenhydraten, z.B. Dextran, sind beschrieben worden (EP 0 326 226 A1). Der Nachteil dieser Verbindungen liegt darin, daß diese in der Regel nur ca. 5 % des signalverstärkenden paramagnetischen Kations tragen.  
20

Aufgabe der Erfindung war es daher, neue  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die die genannten Nachteile nicht aufweisen und insbesondere eine höhere Protonen-Relaxivity zeigen und damit bei einer Steigerung der Signalintensität eine Reduzierung der Dosis erlauben. Ferner  
25 sollen die Kontrastmittel stabil sein, gut verträglich und vor allem organspezifische Eigenschaften aufweisen, wobei einerseits ihre Retention in den zu untersuchenden Organen ausreichend sein soll, um bei geringer Dosierung die für eine zweifelsfreie Diagnose notwendige Anzahl an Bildern zu erhalten, andererseits aber anschließend eine möglichst schnelle und weitestgehend  
30 vollständige Ausscheidung der Metalle aus dem Körper gewährleistet sein soll.

Die Aufgabe der Erfindung wird mit den monomeren, perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 gelöst, die eine  
35

überraschend hohe Protonen-Relaxivity von 20 - 50 [ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ , 39 °C, 0,47 T] zeigen. Im Vergleich dazu liegt die Protonen-Relaxivity für die im Handel befindlichen  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrastmittel Magnevist<sup>®</sup>, Dotarem<sup>®</sup>, Omniscan<sup>®</sup> und Pro Hance<sup>®</sup> bei Werten zwischen 3,5 - 4,9 [ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ , 39 °C, 0,47 T].

5 Daneben sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in hervorragender Weise zur Erkennung und Lokalisierung von Gefäßkrankheiten geeignet, da sie sich bei Applikation in den Intravasalraum auch ausschließlich in diesem verteilen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglichen es, mit Hilfe der  
10 Kernspintomographie gut durchblutetes von schlecht durchblutetem Gewebe abzugrenzen und somit eine Ischämie zu diagnostizieren. Auch infarziertes Gewebe läßt sich aufgrund seiner Anämie vom umliegenden gesunden oder ischämischen Gewebe abgrenzen, wenn die erfindungsgemäßen Kontrastmittel angewandt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn es z.B. darum geht,  
15 einen Herzinfarkt von einer Ischämie zu unterscheiden.

Gegenüber den bisher als blood-pool-agents eingesetzten makromolekularen Verbindungen, wie beispielsweise Gd-DTPA-Polylysin, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls eine höhere  $T^1$ -Relaxivity (s. Tab. 3) und zeichnen sich somit durch eine hohe Steigerung der Signalintensität bei der  
20 NMR-Bildgebung aus. Da sie daneben eine verlängerte Retention im Blutraum haben, können sie auch in relativ kleinen Dosierungen (von z. B.  $\leq 50 \text{ mmol Gd/kg}$  Körpergewicht) appliziert werden. Vor allem aber werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, die keine polymeren Verbindungen sind, rasch und weitestgehend vollständig aus dem Körper eliminiert.  
25

Ferner zeigte sich, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nicht nur als blood-pool-agents geeignet sind, sondern auch als lymphspezifische MRT-Kontrastmittel (Lymphographika) in hervorragender Weise eingesetzt werden  
30 können.

Die Darstellung von Lymphknoten ist von zentraler Bedeutung für die frühe Erkennung des metastatischen Befalls bei Krebspatienten. Die erfindungsgemäßen Kontrastmittel erlauben es, kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten  
35 (<2 cm) von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden.

Dabei können die Kontrastmittel intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden. Die Applikation interstitiell/intrakutan hat den Vorteil, daß die Substanz direkt vom streuenden Herd (z.B. Primärtumor) durch die entsprechenden Lymphwege in die potentiell betroffenen, regionalen Lymphknotenstationen transportiert wird. Gleichfalls kann mit einer geringen Dosis eine hohe Konzentration des Kontrastmittels in den Lymphknoten erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erfüllen alle Voraussetzungen, die von Kontrastmitteln in der indirekten MRT-Lymphographie verlangt werden: gute lokale Verträglichkeit, rasche Elimination vom Injektionsort, rasche und weitestgehend vollständige Ausscheidung aus dem Gesamtorganismus. Ferner zeigen sie eine hohe Anreicherung über mehrere Lymphknotenstationen und erlauben damit relevante diagnostische Aussagen. So konnte am Meerschweinchenmodell eine hohe Anreicherung über mehrere Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) nach s.c. Gabe (2,5 - 10  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht, Injektion in Zwischenzehnräume der Hinterpfote) gezeigt werden. In besonders geeigneten Fällen wurden so in der zweiten (inguinal) und dritten (iliakal) Station noch Gadoliniumkonzentrationen von jeweils  $\geq 200$  bzw.  $\geq 300$   $\mu\text{mol/l}$  erhalten. Üblicherweise sind mit den erfindungsgemäßen Verbindungen Lymphknotenkonzentrationen im Bereich von 100 bis 1000  $\mu\text{mol/l}$  zu erhalten.

In MR-Bildgebungsstudien an Meerschweinchen konnte die besondere Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen bestätigt werden. So wurde 120 Minuten nach subkutaner Applikation von 10  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht eines perfluorhaltigen Gadolinium-Komplexes (Meerschweinchen, Hinterpfote, Zwischenzehnenraum) in T<sup>1</sup>-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen (TR 400 ms, TE 15 ms) ein deutliches Enhancement der poplitealen Lymphknoten (270 %) sowie der inguinalen (104 %) beobachtet (vgl. Bild 1).

Beim Menschen können die erfindungsgemäßen Verbindungen lokal (entweder subkutan oder direkt perkutan in das interessierende Gewebe) injiziert werden. Es sind mehrere Injektionsorte (Quaddeln) mit einem jeweiligen Injektionsvolumen von 0,2 bis 1 ml gruppiert um den interessierenden Bereich herum (z.B. Tumor) möglich. Das injizierte Gesamtvolumen sollte dabei 5 ml in keinem Fall

übersteigen. Das bedeutet, daß in der Formulierung eine Metallkonzentration von 75 - 100 mmol/l vorliegen muß, damit eine potentielle klinische Dosis von 5 - 10  $\mu$ mol/kg Körpergewicht mit diesem Volumen appliziert werden kann. Der Applikationsort hängt davon ab, ob ein bestimmtes Lymphabflußgebiet aus dem dazu zugeordneten Gewebe spezifisch angefärbt werden soll (z.B. bei gynäkologischen oder Rektumtumoren), oder ob das unbekannte Abflußgebiet einer bestimmten Läsion (ergo der Bereich für eine mögliche therapeutische Intervention z.B. beim Melanom oder Mammakarzinom) dargestellt werden soll.

Für die MR-Bildgebung werden im normalen Lymphknotengewebe, wo die Anreicherung der Verbindung erfolgt, Gadoliniumkonzentrationen von mindestens 50  $\mu$ mol/l und höchstens 2500  $\mu$ mol/l benötigt. Die Bildgebung kann (je nach Injektionsort und Gewebe) nach 30 Minuten oder bis zu 4 - 6 Stunden nach Injektion der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgen. Da mit den erfindungsgemäßen Verbindungen von Gadoliniumkomplexen vor allem die  $T^1$ -Relaxationszeiten der Protonen des Wassers des Lymphknotengewebes beeinflußt werden, sind  $T^1$ -gewichtete Sequenzen am besten in der Lage, ein MRT-Enhancement der Lymphknotenstationen nachzuweisen. Da Lymphknoten sehr häufig in Fettgewebe eingebettet sind, und dieses eine sehr hohe Signalintensität auf solchen Sequenzen besitzt, bieten sich fett-unterdrückte Meßmethoden an. Paramagnetische Gadoliniumkomplexe in Verbindung mit fett-unterdrückten,  $T^1$ -gewichteten Meßsequenzen haben gegenüber Formulierungen von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln den großen Vorteil, daß sie MRT-Bilder mit höherer räumlicher Auflösung, mit geringeren Distorsionsartefakten (aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten) und mit kürzerer Aufnahmezeit erlauben.

Da eine positive Markierung der Lymphknoten erfolgt (d.h. Signalanstieg), sind auch MRT-Aufnahmen ohne Kontrastmittel zum Vergleich nicht mehr zwingend notwendig, und die Gesamt-Untersuchungszeit pro Patient kann verkürzt werden.

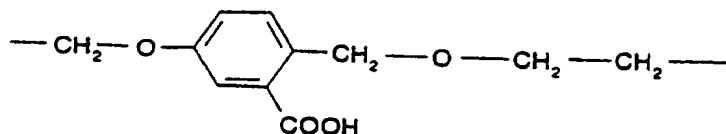
Die neuen erfindungsgemäßen perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1 umfassen sowohl Komplexbildner als auch Metallkomplexe. Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $Z^1$  als Wasserstoffatom werden als Komplexbildner bezeichnet und Verbindungen mit



mindestens einem der möglichen Substituenten  $Z^1$  als Metallionenäquivalent werden als Metallkomplexe bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten als  
5 bevorzugte Reste L die folgenden:

- CH<sub>2</sub>-
- 10 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>- s = 3 - 15
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> t = 2 - 6
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-
- 15 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 20 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- 25 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>
- |
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 30 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

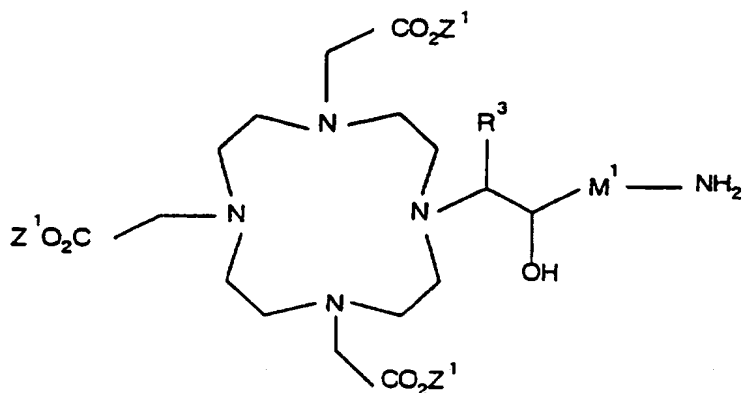


- 5 -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -NHCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 -NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 10 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-  
 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-  
 15 -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 20 -N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>-  
 -N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-  
 -N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-  
 -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>-  
 25 -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>-

30 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Reste L der in den  
 Beispielen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung genannten Verbindungen.

Weitere bevorzugte Verbindungen sind solche, in denen X aus der Formel  
 -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>X Fluor bedeutet, und n für die Zahlen 4 bis 15 steht.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel IX, wobei L mindestens eine -NHCO-Gruppe enthält, kann man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 14



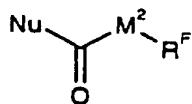
(14)

5 worin

$\text{R}^3$  in der oben genannten Bedeutung steht,  $\text{Z}^1$ , in der Bedeutung eines Metallionenequivalents der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83, steht und

10  $\text{M}^1$  in der Bedeutung von L steht,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel 15



(15)

15

worin

$\text{R}^F$  die oben genannte Bedeutung hat,

$\text{M}^2$  in der Bedeutung von L steht und

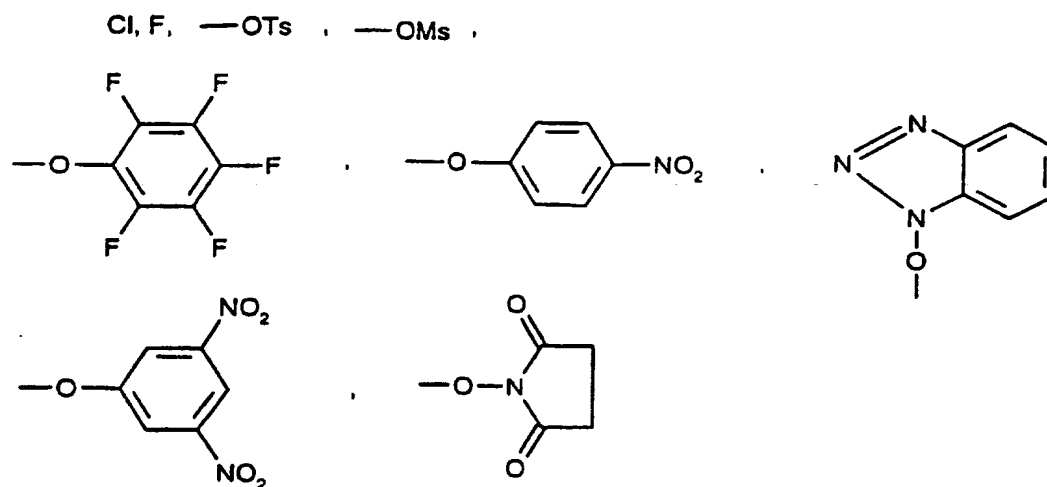
20  $\text{Nu}$  in der Bedeutung eines Nucleofugs steht, erhalten.

25

5

Als Nucleofug dienen vorteilhafterweise die Reste:

10



15

Die Umsetzung wird im Gemisch von Wasser und organischen Lösungsmitteln wie: Isopropanol, Ethanol, Methanol, Butanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Formamid oder Dichlormethan durchgeführt. Bevorzugt sind ternäre Gemische aus Wasser, Isopropanol und Dichlormethan.

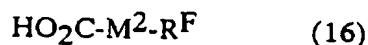
20

Die Umsetzung wird in einem Temperaturintervall zwischen -10 °C - 100 °C, vorzugsweise zwischen 0 °C - 30 °C durchgeführt.

25

Als Säurefänger dienen anorganische und organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Dimethylaminopyridin. Alkali und Endalkalihydroxyde, ihre Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 15 werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel 16



5

in der

$\text{R}^F$ ,  $\text{M}^2$  die oben genannte Bedeutung haben, nach den dem Fachmann allgemein bekannten Verfahren der Säureaktivierung wie durch Umsetzung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid, N-Hydroxysuccinimid/Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Oxalsäuredichlorid oder Chlorameisensäureisobutylester nach den in der in der Literatur beschriebenen Verfahren erhalten:

10

15

20

25

30

35

- ◆ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 19.
- ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ◆ E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).
- ◆ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ◆ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).
- ◆ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ◆ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- ◆ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 16 sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel 17

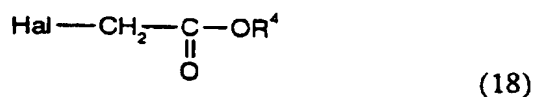


mit

M<sup>3</sup> in der Bedeutung von L und

Q in der Bedeutung von Sauerstoff, Schwefel, einer >CO-Gruppe, >N-R<sup>3</sup>,  
R<sup>3</sup>-N-SO<sub>2</sub>- mit einer Bindung vom Stickstoffatom zum Wasserstoffatom,

durch Umsetzen mit Verbindungen der allgemeinen Formel 18



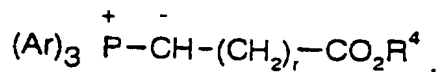
mit

Hal in der Bedeutung, Cl, Br, I und

R<sup>4</sup> in der Bedeutung von H, Methyl, Ethyl, t-Butyl, Benzyl, Isopropyl, dargestellt beispielsweise nach C.F. Ward, Soc. 121, 1161 (1922), nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie Alkylierung von Alkoholen mit Alkylhalogeniden [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Ethern, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylhalogeniden S. 24, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylsulfaten S. 33] oder N-Alkylierung eines Sulfonamids mit Alkylsulfonaten [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, S. 680; J.E. Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96: 2268, 1974, 96: 2268; F. Chavez and A.D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54: 2990]

erhalten.

Für den Fall daß Q eine >CO-Gruppe bedeutet, wird die Umsetzung mit einem Wittig-Reagenz der Struktur



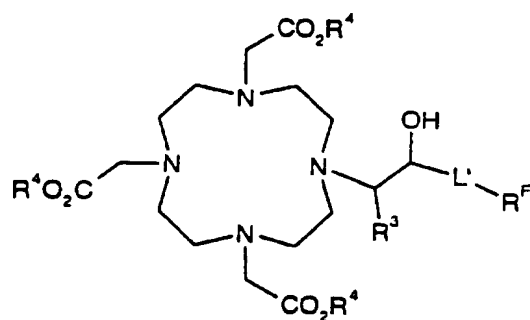
5 wobei r die Zahlen 0 - 16 bedeutet, vorgenommen.

Die dabei entstandene -CH=CH-Doppelbindung kann als Bestandteil der Struktur erhalten bleiben oder durch katalytische Hydrierung (Pd 5 %/C) in eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppierung überführt werden.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 18 sind Kaufware (Fluorochem, ABCR).

15 Alternativ können Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel IX aus Verbindungen der allgemeinen Formel 19



20

(19)

mit

R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> in der oben genannten Bedeutung und  
L' in der Bedeutung von L, gegebenenfalls mit geschützten  
Hydroxyl- oder Carboxylfunktionen,

25

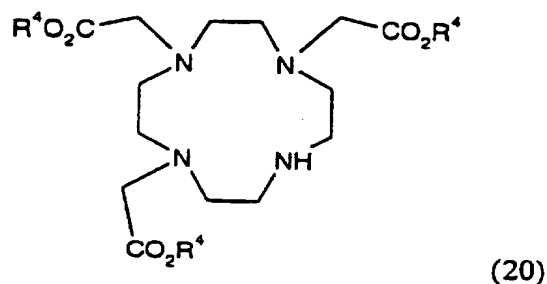
erhalten werden, indem man, falls erforderlich, vorhandene Schutzgruppen abspaltet und die so erhaltenen Komplexbildner mit den nach dem Fachmann bekannten Methoden (EP 250358, EP 255471) mit Metalloxiden oder Metallsalzen bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umsetzt, und

anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 19 werden erhalten aus Verbindungen der allgemeinen Formel 20 (D03A bzw. der Ester)

10

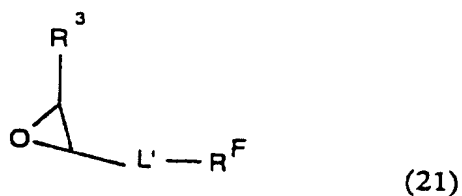


mit

$R^4$  in der oben genannten Bedeutung

15

durch Umsetzen mit Verbindungen der allgemeinen Formel 21



worin

20

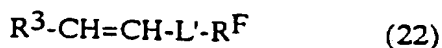
$R^3$  die Bedeutung von  $R^1$ , gegebenenfalls in geschützter Form, oder  $-(CH_2)_m-L'-R^F$  hat, wobei  $m$  0, 1 oder 2 ist und  $L'$  und  $R^F$  die oben genannte Bedeutung haben. Die Umsetzung wird in Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol, Ethern wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethern oder in Wasser oder in Mischungen aus Wasser und einem der genannten organischen Lösungsmittel, sowie auch Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, Dichlormethan, Dichlorethan,

25



Chloroform bei Temperaturen zwischen -10 °C und 180 °C, vorzugsweise bei 20 ° - 100 °C durchgeführt. Als vorteilhaft hat sich der Zusatz von organischen oder anorganischen Basen wie Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin, Diisopropylamin, Alkali- oder Endalkalihydroxiden oder ihren Carbonaten oder Hydrogencarbonaten wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, erwiesen. Im Falle niedrigsiedender Epoxide wird die Umsetzung im Autoklaven durchgeführt.

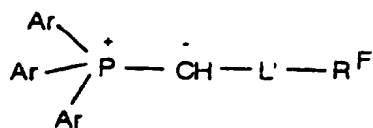
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 21 sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder aus Verbindungen der allgemeinen Formel 22



- durch Epoxidierung nach den dem Fachmann bekannten Methoden erhältlich, beispielsweise die Wolframat-katalysierte Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nach Payne, die Cyclisierung von Halogenhydrinen oder die alkalische H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Oxidation in Gegenwart von Nitrilen.

- Besonders geeignet für diese Reaktion ist 3-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung dreigliedriger cyclische Ether (1,2-Epoxide), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965; G. B. Payne and P.H. Williams, J. Org. Chem., 159, 24: 54; Y. Ogata and Y. Samaki, Tetrahedron 1964, 20: 2065; K.B. Sharpless et al., Pure Appl. Chem. 55, 589 (1983).

- Verbindungen der allgemeinen Formel 22 werden vorzugsweise durch Wittig-Reaktion, bzw. durch die Varianten nach Horner, Schlosser oder Bestmann, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Phosphoniumsalze S. 79, Phosphoniumylide S. 112, Wittig-Reaktion S. 121; A.W. Johnson, Ylides and Imines of Phosphorus, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1993, Wittig-Reaktion S. 221; Schlosser-Modifikation der Wittig-Reaktion S. 240; Wadsworth-Emmons-Reaktion S. 313; Horner Reaktion S. 362, durch Umsetzung eines Triarylphosphoniums Ylids



(23)

mit L' und R<sup>F</sup> in der oben genannten Bedeutung und Ar in der Bedeutung Aryl, insbesondere Phenyl, mit käuflichen (Merck, Fluka) oder nach den dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise der Oxidation von primären Alkoholen mit Chromtrioxid/Pyridin, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen II, Teil 1, Aldehyde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, darstellbaren Aldehyden der allgemeinen Formel 20

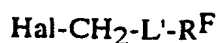


(24)

wobei

R<sup>3</sup> auch H sein kann, erhalten.

Die Triarylphosphoniumylide 23 werden aus den entsprechenden Halogeniden der allgemeinen Formel 25



(25)

mit Hal, L' und R<sup>F</sup> in der oben genannten Bedeutung nach den dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Erwärmen des Triarylphosphins mit dem Alkylhalogenid, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, oder A.W. Johnson, Ylides and Imines of Phosphorus, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1993, dargestellt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel 25 sind Kaufware (Fluorochem, ABCR, 3M).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 21 mit R<sup>3</sup> = H werden bevorzugt aus Verbindungen der allgemeinen Formel 17



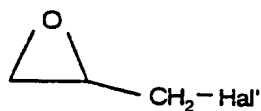
(17)

worin

Q' in der Bedeutung von Q steht, aber keine >CO-Gruppe bedeuten kann,

$M^3$  die Bedeutung von L mit Ausnahme der direkten Bindung hat und  
 $R^F$  die o. g. Bedeutung hat,

durch Umsetzen nach der dem Fachmann bekannten Weise der Veretherung oder  
 5 Sulfonamidalkylierung mit Epihalogenhydrinen: (Houben-Weyl, Methoden der  
 Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung  
 und Umwandlung von Ethern, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Alkylierung  
 von Alkoholen, S. 24, 33; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,  
 10 XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, S. 680; J.E.  
 Rickman and T.J.J. Atkins, Am. Chem. Soc. 1974, 96: 2268; F. Chavez and A.D.  
 Sherry, 1989, 54: 2990) der allgemeinen Formel 26



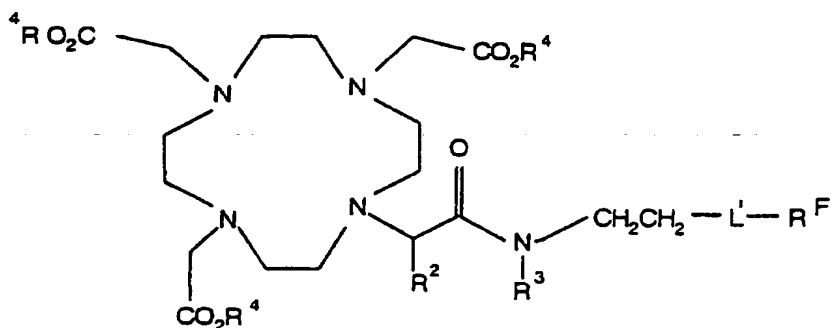
(26)

mit

15 Hal' in der Bedeutung Hal, F, -OTs, OMs erhalten.

Im Falle niedrigsiedender Epoxide wird die Umsetzung im Autoklaven durchgeführt.

20 Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VIII erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 27

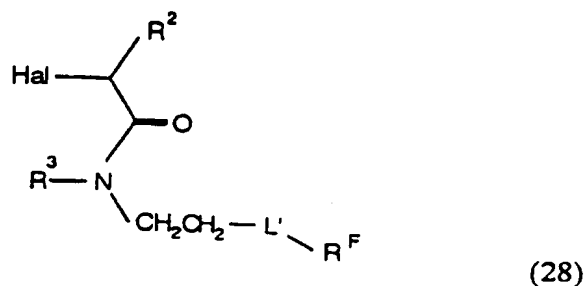


(27)

25 mit  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L'$  und  $R^F$  in der oben genannten Bedeutung

durch Abspalten gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen und Komplexieren in der dem Fachmann bekannten Art.

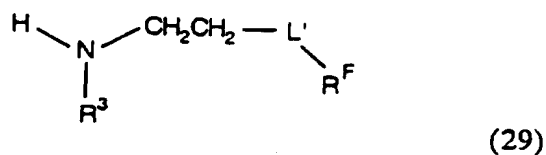
5 Verbindungen der allgemeinen Formel 27 erhält man durch Alkylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 28



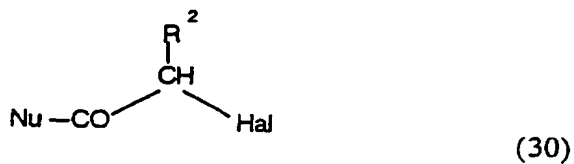
10 in der Hal,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{L}'$  und  $\text{R}^F$  die o. g. Bedeutung haben,

15 in an sich bekannter Weise, beispielsweise wie unter EP 0 232 751 B1 (Squibb), beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel 28 werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel 29



20 mit  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^F$  in der oben genannten Bedeutung und einer aktivierten Halogencarbonsäure der allgemeinen Formel 30



mit Nu, R<sup>2</sup> und Hal in der oben genannten Bedeutung

nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung über aktivierte Carbonsäuren [vgl. Lit. S. 11] dargestellt.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel 30 sind aus den Säuren erhältlich nach C. Hell, B. 14: 891 (1881); J. Volhard, A 242, 141 (1887); N. Zelinsky, B. 20: 2026, (1887) oder aus den Halogensäuren nach den Aktivierungsmethoden wie sie bei der allgemeinen Formel 15 beschrieben werden.

10

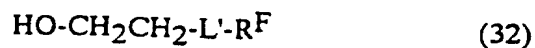
Die Verbindungen der allgemeinen Formel 29 lassen sich nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Aminsynthese [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Stickstoffverbindungen II, Amino, 1. Herstellung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957] aus den käuflichen Verbindungen (Fluorochem, ABCR) der allgemeinen Formel 31

15



oder 32

20

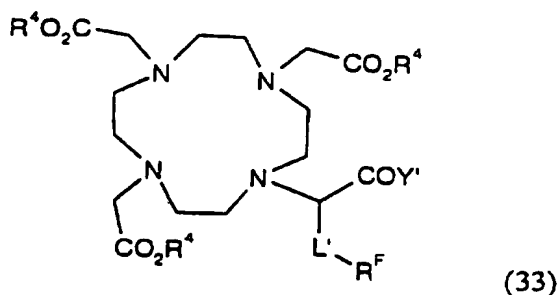


leicht darstellen, beispielsweise durch Alkylierung einer Verbindung 31 mit einem Amin PhCH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup> und anschließender Deprotektion der Aminogruppe durch katalytische Hydrierung oder durch Mitsunobu-Reaktion [H. Loibner und E. Zbiral, Helv. 59, 2100 (1976), A.K. Bose und B. Lal, Tetrahedron Lett. 3973 (1973)] einer Verbindung 32 mit Kaliumphthalimid und Deprotektion mit Hydrazinhydrat.

25

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VII erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 33

30

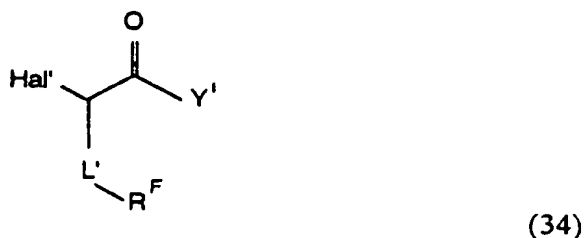


mit

$L'$ ,  $R^F$  und  $R^4$  in der oben genannten Bedeutung und

$Y'$  in der Bedeutung  $Y$ , gegebenenfalls mit Schutzgruppen, durch Abspalten gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen und Komplexieren nach den dem Fachmann bekannten Methoden (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991; EP 0 130 934, EP 0 250 358).

Verbindungen der allgemeinen Formel 33 erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 20 und Verbindungen der allgemeinen Formel 34



worin

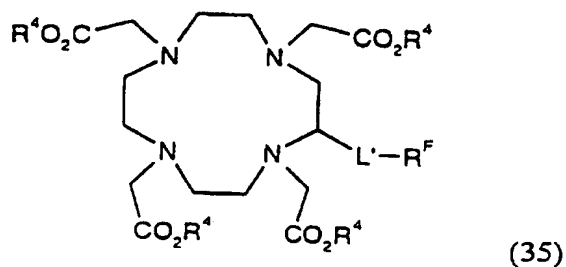
$Hal'$ ,  $L'$ ,  $R^F$  die oben genannte Bedeutung haben und  $Y'$  für die Reste

$-OH$ ,  $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-R^F$  steht,

in an sich bekannter Weise, beispielsweise wie in EP 0 232 751 B1, EP 0 292 689 A2 (beide Squibb) oder EP 0 255 471 A1 (Schering) beschrieben.

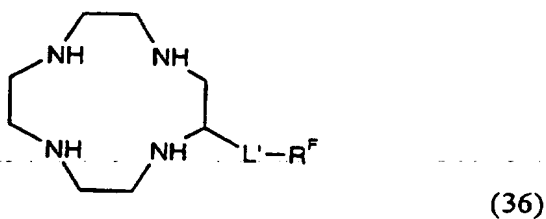
Die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 34 erfolgt nach bekannten Methoden, beispielsweise nach Hell-Volhard-Zelinsky aus käuflichen Vorstufen (ABCR).

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VI erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 35.



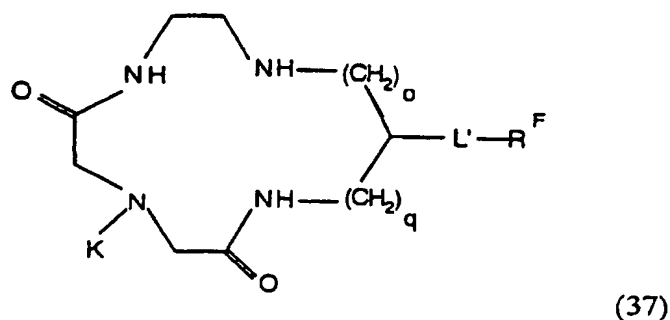
worin L', R<sup>4</sup> und R<sup>F</sup> die oben genannte Bedeutung haben durch gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Komplexieren in an sich bekannter Weise [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 (EP 0 130 934, EP 0 250 358)].

Verbindungen der allgemeinen Formel 35 erhält man durch Umsetzen von α-Halogencarbonsäureestern oder -säuren der allgemeinen Formel 18 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 36



mit L' und R<sup>F</sup> in der oben genannten Bedeutung, nach den dem Fachmann bekannten Methoden, wie beispielsweise in EP 0 255 471 oder US 4,885,363 beschrieben.

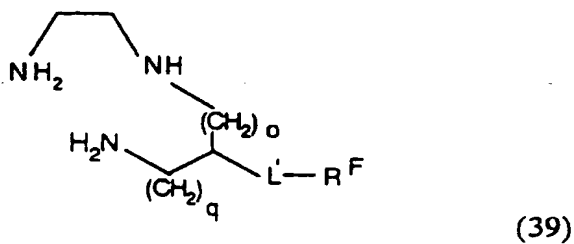
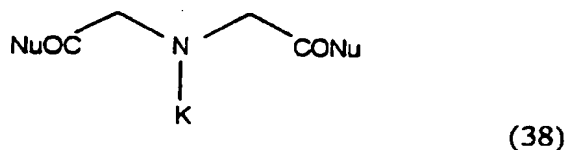
Verbindungen der allgemeinen Formel 36 sind durch Abspalten gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen und anschließender Reduktion mit Diboran nach den bekannten Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel 37



worin

10  $L'$ ,  $R^F$ ,  $o$ ,  $q$ , die oben genannte Bedeutung haben und  
 $K$  die Bedeutung einer Schutzgruppe hat,  
erhältlich.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel 37 sind durch eine  
Kondensationsreaktion aus einer aktivierten, N-geschützten Iminodiessigsäure 38  
und dem Amin 39 zugänglich:





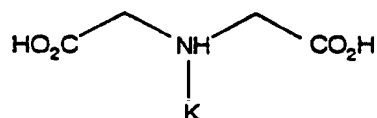
worin

L', R<sup>F</sup>, o, q, Nu und K die oben genannte Bedeutung haben. Als Nucleofug dient bevorzugt das N-Hydroxysuccinimid, als Schutzgruppe die Benzyloxycarbonyl-, Trifluoracetyl oder t-Butyloxycarbonylgruppe.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel 38 sind nach den dem Fachmann bekannten Verfahren des Schutzes der Aminogruppe und der Aktivierung der Carbonsäure [Protective Groups, Aktivierung von Carboxylgruppen, S. 11] über die geschützte Iminodiessigsäure 40

10

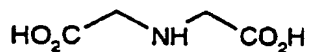


(40)

worin

15

K die Bedeutung einer Schutzgruppe hat aus Iminodiessigsäure 41



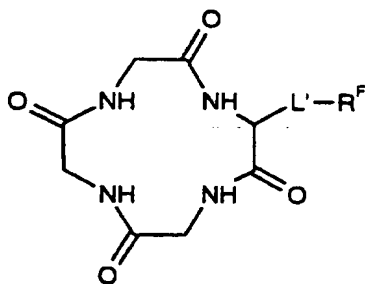
(41)

20

erhältlich.

Alternativ sind Verbindungen der allgemeinen Formel 36 durch gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Reduktion mit Diboran nach dem bei 37 beschriebenen Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel 42

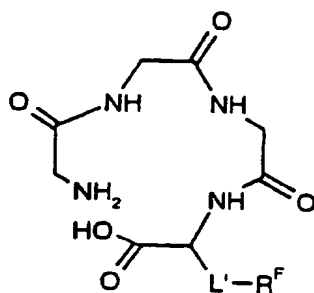
25



(42)

zugänglich.

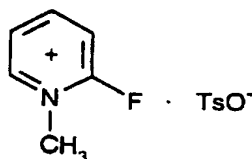
Verbindungen der allgemeinen Formel 42 sind durch Ringschluß der Secc-  
Verbindungen 43



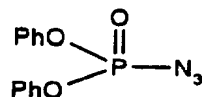
(43)

worin

$L'$  und  $R^F$  die oben genannte Bedeutung haben, nach Standardverfahren  
erhältlich; beispielsweise durch Umsetzen mit dem Mukaiyama-Reagenz 2-Fluor-  
1-methylpyridinium-tosylat

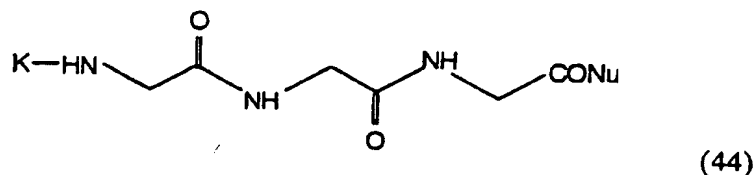


[J. Org. Chem. 1994, 59, 415; Synthetic Communications 1995, 25, 1401] oder  
mit dem Phosphorsäurediphenylester-azid

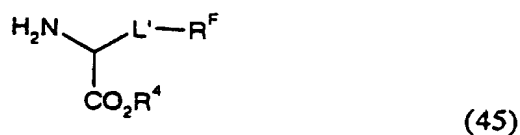


[J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3420; WO 94/15925].

Verbindungen der allgemeinen Formel 43 sind durch Kondensation der  
aktivierten Säure 44



mit Nu und K in der oben genannten Bedeutung mit einer Verbindungen der allgemeinen Formel 45

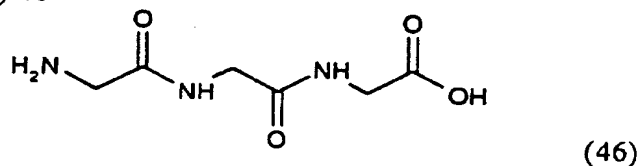


worin

L', R<sup>4</sup> und R<sup>F</sup> die oben genannte Bedeutung haben,

nach den beschriebenen Verfahren zugänglich.

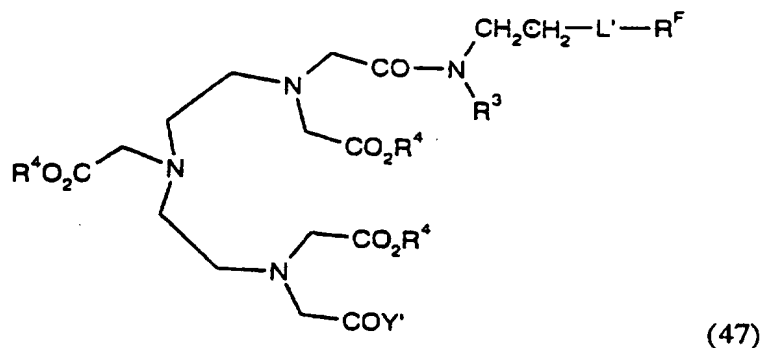
Verbindungen der allgemeinen Formel 44 sind aus dem käuflichen Triglycin (Bachem, Fluka) 46



durch Schutz der Aminogruppe mit nachfolgender Aktivierung der Säurefunktion nach den dem Fachmann bekannten Verfahren für Aminschutz und Carbonsäureaktivierung (Lit. S. 12) zugänglich.

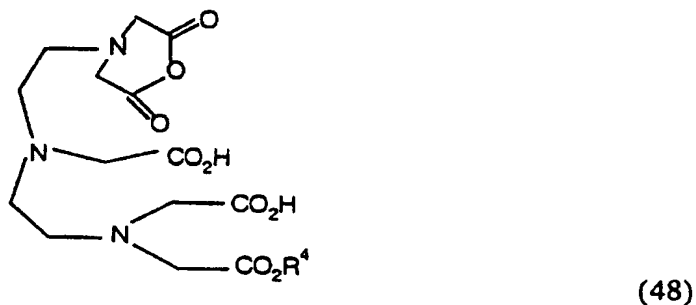
Die Verbindungen der allgemeinen Formel 45 sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel 62 durch Einführen der Schutzgruppe R<sup>4</sup> nach den dem Fachmann bekannten Methoden - beispielsweise Umesterung eines Sulfitesters - leicht erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel II erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 47



mit  $L'$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^F$  und  $Y'$  in der oben genannten Bedeutung, durch  
gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Komplexieren in einer dem  
Fachmann wohlbekannten Weise (Protective Groups, EP 0 250 358,  
EP 0 130 934).

Für den Fall, daß  $Y'$  in der allgemeinen Formel 47 eine OH-Gruppe bedeutet,  
erhält man die Verbindungen durch Umsetzen einer Verbindung 48

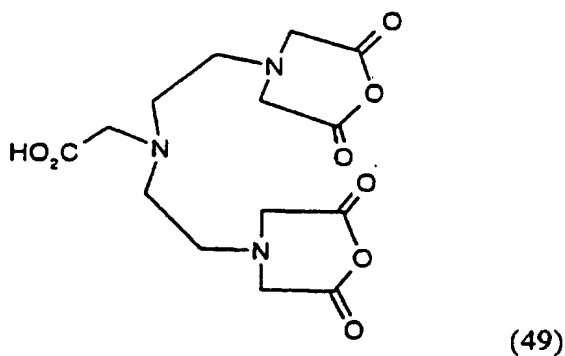


mit  $R^4$  in der oben genannten Bedeutung, dargestellt nach DE 3 633 243, mit  
einem Amin der allgemeinen Formel 29 unter den bereits beschriebenen  
Bedingungen und anschließender Abspaltung der Schutzgruppen.

Ist  $Y'$  in Formel 47 jedoch die Gruppe

$$\begin{array}{c} \text{---N---CH}_2\text{CH}_2\text{---L'---R}^F \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$$

dann wird die Umsetzung mit dem DTPA-Bisanhydrid (Kaufware, Merck) 49

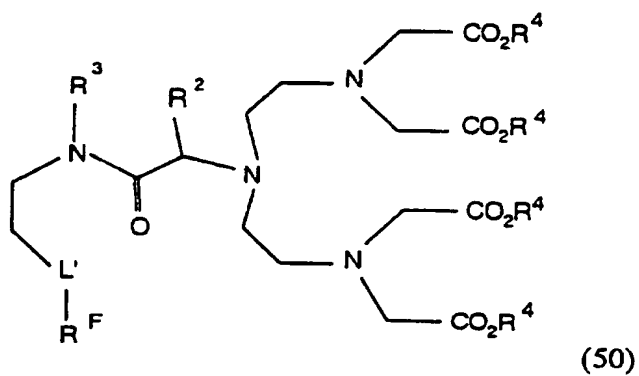


5

unter analogen Bedingungen vorgenommen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel III erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 50

10



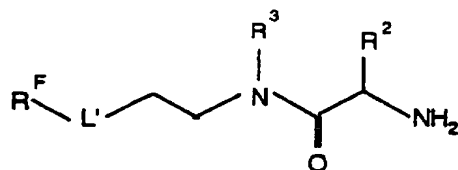
15

worin

$L'$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^F$  die oben genannte Bedeutung haben, durch gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Komplexieren in einer dem Fachmann wohlbekannten Weise [Protective Groups, EP 0 071564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052].

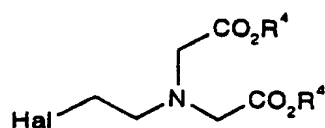
20

Verbindungen der allgemeinen Formel 50 werden nach dem in J. Org. Chem. 1993, 58: 1151, beschriebenen Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel 51



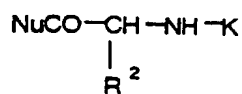
(51)

und Halogen-carbonsäurederivaten der Formel 52



(52)

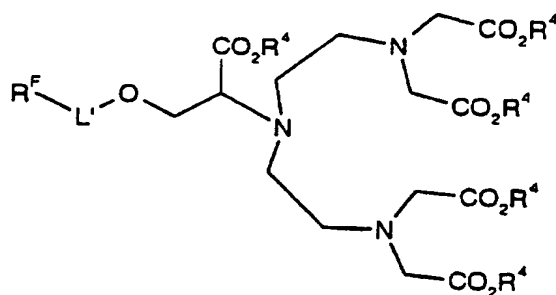
in der  $\text{R}^4$  und Hal die bereits beschriebene Bedeutung haben, erhalten. Die Verbindungen der allgemeinen Formel 51 sind durch Acylierung eines Amins der allgemeinen Formel 29 mit einer aktivierten N-geschützten Aminosäure der allgemeinen Formel 53



(53)

in der Nu die oben genannte Bedeutung hat und K in der Bedeutung einer Schutzgruppe wie Z, -BOC, FMOC, -COCF<sub>3</sub> steht, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe, dargestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel IV erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 54

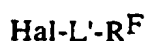


(54)

worin

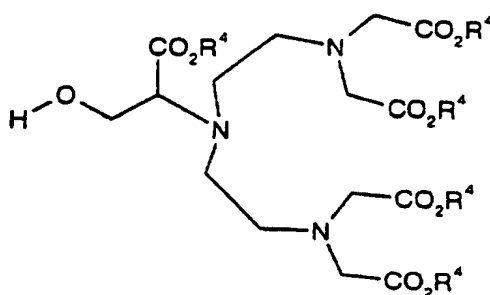
L', R<sup>F</sup> und R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung haben durch gegebenenfalls  
 5 Abspalten der Schutzgruppen und Komplexieren nach einer dem Fachmann  
 bekannten Methode, wie sie bereits beschrieben [Protective Groups,  
 EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052].

Verbindungen der allgemeinen Formel 54 lassen sich in bekannter Weise aus den  
 10 Halogenverbindungen der allgemeinen Formel 55



(55)

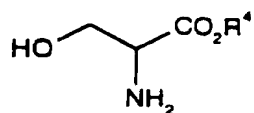
die als Kaufware erhältlich sind (Fluorochem, ABCR), durch Umsetzen mit den  
 15 Hydroxysäuren 56



(56)

worin

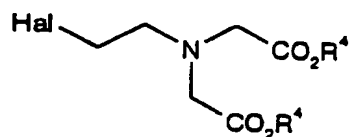
R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung hat, erhalten. Die Verbindungen der  
 20 Formel 56 sind in an sich bekannter Weise nach J. Org. Chem. 58, 1151 (1993),  
 aus dem käuflichen Serinester 57 (Bachem, Fluka)



(57)

mit  $\text{R}^4$  in der oben genannten Bedeutung und den Halogencarbonsäureestern 58

5

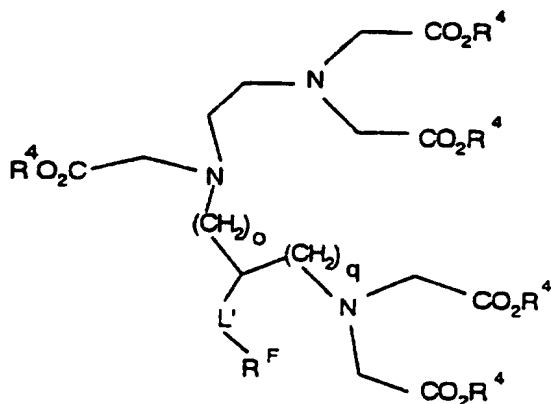


(58)

erhältlich.

10

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel V erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 59



(59)

15

worin

$\text{L}'$ ,  $o$ ,  $q$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^F$  die oben genannte Bedeutung haben, durch gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Komplexieren nach einer dem Fachmann bekannten Methode. [Protective Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052].

20



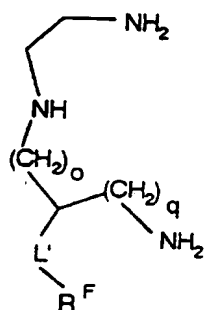
Verbindungen der allgemeinen Formel 59 lassen sich in bekannter Weise, beispielsweise nach J. Org. Chem., 58, 1151 (1993) durch Umsetzen von Halogencarbonsäureestern 18

5



mit Hal und  $\text{R}^4$  in der oben genannten Bedeutung, und einer Verbindung der allgemeinen Formel 39

10



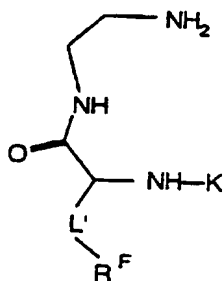
(39)

worin

$\text{L}'$ ,  $o$ ,  $q$ , und  $\text{R}^F$  die oben genannte Bedeutung haben, darstellen.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 39 werden für den Fall  $q = 0$  aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 60



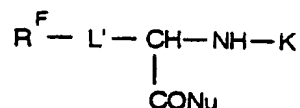
(60)

20

mit

$\text{L}'$ ,  $\text{R}^F$  und  $\text{K}$  in der oben genannten Bedeutung

in an sich bekannter Weise [Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)] durch Reduktion mit Diboran und Abspaltung der Schutzgruppen gewonnen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel 60 werden durch Aminolyse der aktivierten Verbindungen der allgemeinen Formel 61

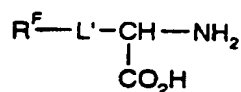


(61)

worin

L', Nu, R<sup>F</sup> und K die oben genannte Bedeutung haben mit Ethylendiamin erhalten.

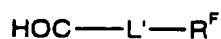
Die Verbindungen der allgemeinen Formel 61 werden nach den bekannten Methoden der Schutzgruppenchemie [Protective Groups] aus der ungeschützten Säure der allgemeinen Formel 62



(62)

dargestellt, und zwar wird in einem ersten Schritt die Aminogruppe geschützt, gefolgt von der Aktivierung der Säuregruppe im zweiten Schritt.

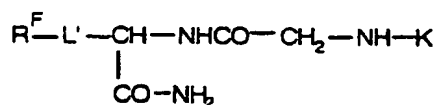
Die Verbindungen der allgemeinen Formel 62 lassen sich nach den Methoden der Aminosäuresynthese [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen II und III, II Aminosäuren; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1958, Strecker-Reaktion, S. 305; Erlenmeyer-Reaktion, S. 306; Aminolyse von α-Halogencarbonsäuren, S. 309] aus den käuflichen Aldehyden der allgemeinen Formel 63



(63)

darstellen, beispielsweise nach Strecker, über das Azlacton oder über das Cyanhydrin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 39 werden für den Fall  $o = 0$  aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 64

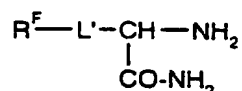


(64)

mit  $R^F$ ,  $L'$  und  $K$  in den genannten Bedeutungen,

in an sich bekannter Weise durch Abspalten der Schutzgruppen und Reduktion mit Diboran gewonnen.

Verbindungen der allgemeinen Formel 64 sind durch Aminolyse der N-geschützten, aktivierten Glycine 53 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 65

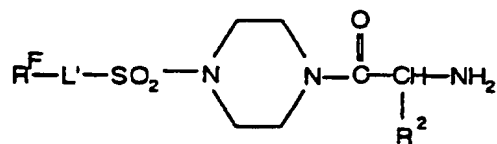


(65)

in der  $R^F$  und  $L'$  die genannten Bedeutungen haben, zugänglich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 65 sind in einfacher Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel 61 durch Amidbildung mit Ammoniak und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe erhältlich.

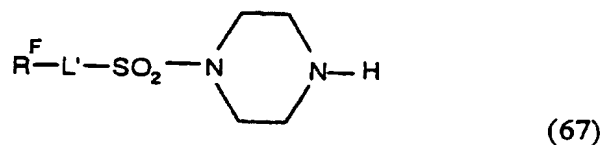
Verbindungen der allgemeinen Formel XIII können analog den Verbindungen der allgemeinen Formel III hergestellt werden, indem man Halogencarbonsäurederivate der allgemeinen Formel 52 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 66



(66)

in der  $R^F$ ,  $L'$  und  $R^2$  die o. g. Bedeutungen haben,  
umsetzt.

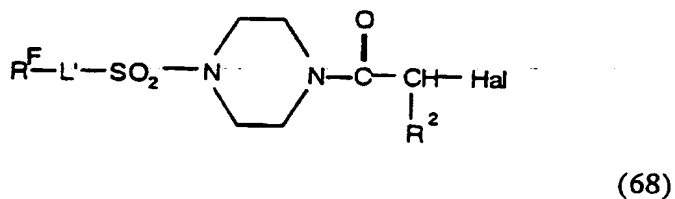
Die Verbindungen der allgemeinen Formel 66 werden durch Umsetzung einer  
5 Verbindung der allgemeinen Formel 67



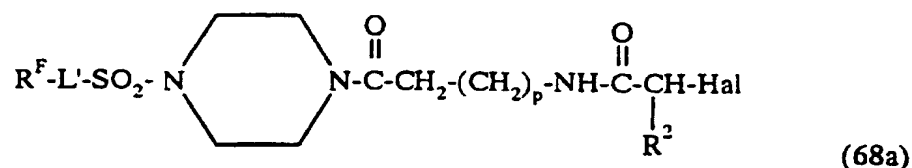
10 mit der aktivierten, N-geschützten Aminosäure der allgemeinen Formel 53 in  
Analogie zur Umsetzung des Amins 29 mit der Verbindung 53 hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 67 können durch Umsetzung von  
Piperazin - frei oder gegebenenfalls partiell geschützt - mit  
15 Perfluoralkylsulfonsäurefluoriden oder -chloriden erhalten werden. (Die  
Sulfonamidbildung aus Amin und Sulfofluorid ist beschrieben in  
DOS 2 118 190, DOS 2 153 270, beide Bayer AG).

Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit q in der Bedeutung der Ziffern 0  
bzw. 1 werden analog zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII hergestellt,  
20 indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der  
allgemeinen Formel 68



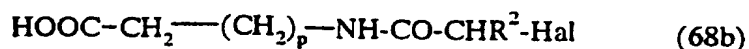
25 in der  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^2$  und Hal die o.g. Bedeutung haben,  
bzw. mit Verbindungen der allgemeinen Formel 68a



in der  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^2$ ,  $p$  und  $Hal$  die oben genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

5 Verbindungen der allgemeinen Formel 68 sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel 30 und Piperazinderivaten der allgemeinen Formel 67 in an sich bekannter Weise erhältlich.

10 Verbindungen der allgemeinen Formel 68a sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel 67 durch Amidkupplung mit Verbindungen der allgemeinen Formel 68 b

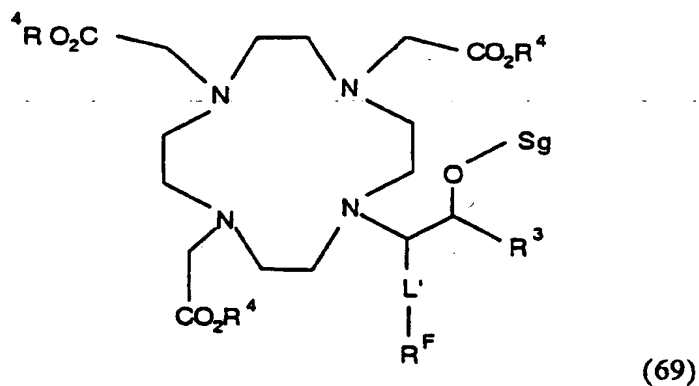


15 erhältlich

Verbindungen der allgemeinen Formel XII werden analog zu Verbindungen der allgemeinen Formel II hergestellt, z.B. durch Umsetzen von Verbindungen der Formel 49 mit Piperazinderivaten der allgemeinen Formel 67.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel X erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 69



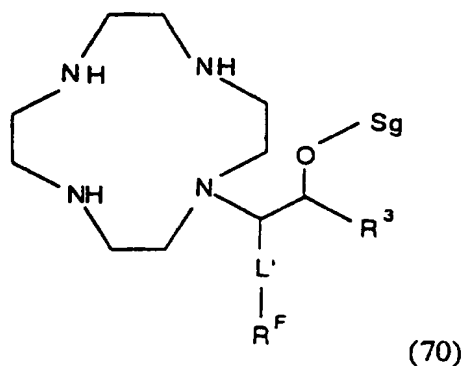
worin

$L'$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^F$  die oben beschriebene Bedeutung haben und Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe steht,

5 durch gegebenenfalls Abspalten von Schutzgruppen und Komplexieren in an sich bekannter Weise [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 (EP 0 130 934, EP 0 250 358)].

10 Verbindungen der allgemeinen Formel 69 erhält man durch Umsetzen von  $\alpha$ -Halogencarbonsäureestern oder -säuren der allgemeinen Formel 18 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 70

15



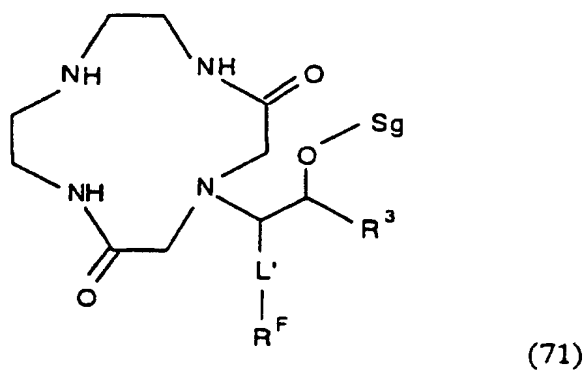
mit  $L'$ ,  $R^F$ ,  $R^3$  und Sg in der oben genannten Bedeutung

20

nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie beispielsweise in EP 0 255 471 oder US 4,885,363 beschrieben.

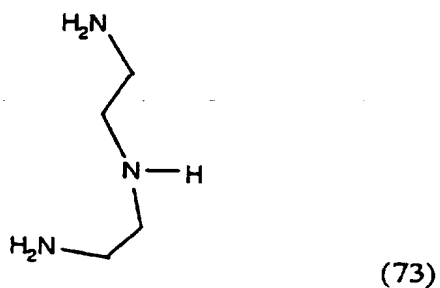
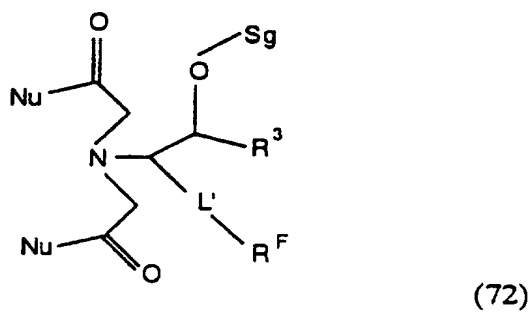
25

Verbindungen der allgemeinen Formel 70 sind durch Abspalten gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen und anschließender Reduktion mit Diboran nach den bekannten Verfahren aus Verbindungen der allgemeinen Formel 71



worin  
 L', R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup> und Sg die oben genannte Bedeutung haben,  
 erhältlich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 71 sind durch eine  
 Kondensationsreaktion aus einem aktivierten Iminodiessigsäurederivat der  
 allgemeinen Formel 72 und dem Diethylentriamin der Formel 73



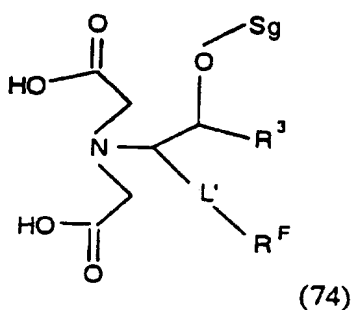
worin

$L'$ ,  $R^F$ ,  $R^3$ , Sg und Nu die oben genannte Bedeutung haben,

erhältlich.

5 Als Nucleofug Nu dient bevorzugt das N-Hydroxysuccinimid.

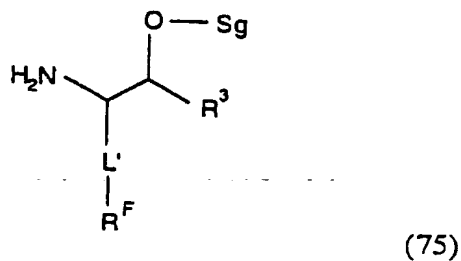
Verbindungen der allgemeinen Formel 72 sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel 74



10 worin

$L'$ ,  $R^F$  und Sg die oben genannte Bedeutung haben, durch Aktivierung der Carbonsäuren, wie auf Seite 11 beschrieben, erhältlich.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel 74 erhält man durch Umsetzen von  $\alpha$ -Halogencarbonsäureestern oder -säuren der allgemeinen Formel 18 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 75



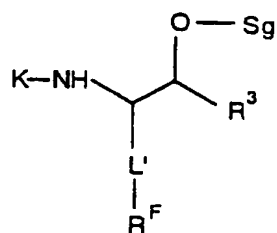
20 worin

$L'$ ,  $R^F$ ,  $R^3$ , und Sg die oben genannte Bedeutung haben,

wobei gegebenenfalls vorhandene Estergruppen verseift werden.



Verbindungen der allgemeinen Formel 75 erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 76



(76)

5

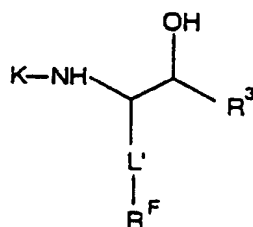
worin

L', R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup>, Sg und K die oben genannte Bedeutung haben,

durch Abspaltung der Schutzgruppe K nach den bekannten Verfahren.

Verbindungen der allgemeinen Formel 76 erhält man aus Verbindungen der allgemeinen Formel 77

10



(77)

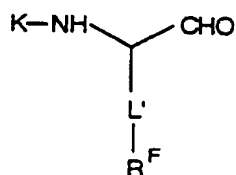
worin

L', R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup> und K die oben genannte Bedeutung haben,

durch Einführen einer Schutzgruppe Sg in der dem Fachmann bekannten Weise.

15

Verbindungen der allgemeinen Formel 77 erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 78



(78)

20

worin

$L'$ ,  $R^F$  und  $K$  die oben genannten Bedeutung haben,

nach den dem Fachmann wohlbekannten Methoden (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, XIII 2a, Metallorganische Verbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1973, S. 285 ff, Umsetzung magnesiumorganischer Verbindungen mit Aldehyden; S. 809 ff, Umsetzung von zinkorganischen Verbindungen mit Aldehyden; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XIII/1, Metallorganische Verbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1970; S. 175 ff, Umsetzung lithiumorganischer Verbindungen mit Aldehyden) durch Umsetzen mit den aus Verbindungen der allgemeinen Formel 79



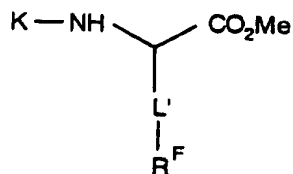
worin

$\text{Hal}$  und  $\text{R}^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

erhältlichen metallorganischen Verbindungen, wie Magnesium-, Lithium- oder Zinkverbindungen.

Verbindungen der allgemeinen Formel 79 sind Kaufware (ABCR, Fluka).

Verbindungen der allgemeinen Formel 78 werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel 80



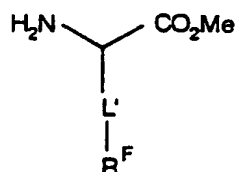
(80)

worin

$L'$ ,  $R^F$  und  $K$  die oben genannte Bedeutung haben,

durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (Tett. Lett., 1962, 619; Tett. Lett., 1969, 1779; Synthesis, 1975, 617). hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel 80 werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel 45



(45)

5

worin

L' und R<sup>F</sup> die oben genannte Bedeutung haben,

auf eine dem Fachmann bekannte Weise durch Einführen der Schutzgruppe K hergestellt.

10

15

Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Carboxygruppen erfolgt mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

20

25

30

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Mittel, die mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, ggf. mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure oder die zu den erfindungsgemäßen Metallkomplexen korrespondierenden Ca-Komplexe) oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

10

15

20

25

Sind für die enterale bzw. parenterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-cellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween<sup>®</sup>, Myrj<sup>®</sup>] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] gemischt.

30

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel ohne Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Komplexe praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der

Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise  $0,1\mu\text{Mol} - 1\text{ Mol/l}$  des Komplexes und werden in der Regel in Mengen von  $0,0001 - 5\text{ mMol/kg}$  dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 und 57 - 83;
2. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37 - 39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg, dosiert. Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkten einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo-NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details einer solchen Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel können auch in der Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B.  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{55}\text{Co}$  und  $^{68}\text{Ga}$  verwendet (Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983), eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überraschenderweise auch zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren in Bereichen ohne Blut-Hirn-Schranke geeignet.

Sie zeichnen sich auch dadurch aus, daß sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit gut verträglich sind.

Da sich die erfindungsgemäßen Substanzen in malignen Tumoren anreichern (keine Diffusion in gesunde Gewebe, aber hohe Durchlässigkeit von Tumorgefäßen), können sie auch die Strahlentherapie von malignen Tumoren unterstützen. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Hierzu werden Wechselwirkungen der in den Komplexen

5 enthaltenen Metalle (wie z.B. Eisen oder Gadolinium) mit ionisierenden Strahlungen (z.B. Röntgenstrahlen) oder mit Neutronenstrahlen ausgenutzt. Durch diesen Effekt wird die lokale Strahlendosis am Ort, wo sich der Metallkomplex befindet (z.B. in Tumoren) signifikant erhöht. Um die gleiche Strahlendosis im  
10 malignen Gewebe zu erzeugen, kann bei Anwendung solcher Metallkomplexe die Strahlenbelastung für gesunde Gewebe erheblich reduziert und damit belastende Nebenwirkungen für die Patienten vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Metallkomplex-Konjugate eignen sich deshalb auch als radiosensibilisierende Substanz bei Strahlentherapie von malignen Tumoren (z.B. Ausnutzen von  
15 Mössbauer-Effekten oder bei Neutroneneinfangtherapie). Geeignete  $\beta$ -emittierende Ionen sind zum Beispiel  $^{46}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{48}\text{Sc}$ ,  $^{72}\text{Ga}$ ,  $^{73}\text{Ga}$  und  $^{90}\text{Y}$ . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende  $\alpha$ -emittierende Ionen sind zum Beispiel  $^{211}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  und  $^{214}\text{Bi}$ , wobei  $^{212}\text{Bi}$  bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist  $^{158}\text{Gd}$ , das aus  $^{157}\text{Gd}$  durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der von R.L. Mills et al. (Nature Vol. 336, (1988), S. 787] vorgeschlagenen Variante der Strahlentherapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Mößbauer-Isotop wie  
20 beispielsweise  $^{57}\text{Fe}$  oder  $^{151}\text{Eu}$  ableiten.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie  
25 zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der bildgebenden Methode.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden üblicherweise parenteral, vorzugsweise  
30 i.v., appliziert. Sie können auch - wie bereits erörtert - intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden, je nachdem, ob Körpergefäße oder -gewebe untersucht werden sollen.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25 - 1 mMol/kg, dosiert.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstands:



**Beispiel 1****a) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure-t-butylester**

5 20 g (37,94 mmol) N-Ethylperfluorooctylsulfonamid und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g (75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: 10 Hexan/Dichlormethan/Aceton= 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen 10 Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um. Ausbeute: 21,66 g (89 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

**Elementaranalyse:**

15 ber.: C 29,96 H 2,51 F 50,36 N 2,18 S 5,00  
gef.: C 29,81 H 2,70 F 50,15 N 2,30 S 4,83

**b) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure**

20 20 g (31,18 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

25 Ausbeute: 17,34 g (95 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

**Elementaranalyse:**

ber.: C 24,63 H 1,38 F 55,19 N 2,39 S 5,48  
gef.: C 24,48 H 1,50 F 55,01 N 2,17 S 5,59

30

**c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan**

35 10 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) und 1,97 g (18,79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50

ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbo-  
diimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei  
Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C und gibt 5,19 g (51,27 mmol)  
Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10,78 g (18,79 mmol)  
5 Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-  
tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml  
Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur  
Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml  
Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur  
10 Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/  
Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/ Acetonitril).

Ausbeute: 16,37 g (78 % d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 7,1 %

T<sub>1</sub>-Relaxivität (L/mmol·sec) bei 20 MHz, 37°C:

41 (Wasser)

49 (Humanplasma)

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,58	H 3,18	F 28,31	Gd 13,78	N 7,37	S 2,81
gef.:	C 30,40	H 3,29	F 28,14	Gd 13,55	N 7,28	S 2,65

d) 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-  
tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (8,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) werden in einer Mischung  
aus 100 ml Wasser/100 ml Ethanol gelöst und 1,73 g (13,71 mmol) Oxalsäure-  
Dihydrat zugesetzt. Man erhitzt 8 Stunden auf 80°C. Es wird auf 0°C abgekühlt  
und vom ausgefallenem Gadoliniumoxalat abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne  
30 eingedampft und der Rückstand an RP-18 gereinigt  
(RP-18/ Laufmittel: Gradient aus Wasser/i-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 8,96 g (94 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,30	H 3,98	F 32,73	N 8,52	S 3,25
-------	---------	--------	---------	--------	--------

gef.: C 35,10 H 4,15 F 32,51 N 8,35 S 3,15

- 5 e) Mangan-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluor-octylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (als Natriumsalz)

10 5 g (5,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d) werden in 100 ml Wasser gelöst und 0,58 g (5,07 mmol) Mangan(II) -carbonat zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 gestellt, anschließend wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,87 g (quantitativ) eines farblosen amorphen Pulvers

Wassergehalt: 8,4 %

15  $T_1$ -Relaxivität (L/mmol·sec) bei 20 MHz, 37°C:

2,7 (Wasser)

4,2 (Humanplasma)

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.: C 32,81 H 3,42 F 30,42 Mn 5,17 N 7,92 Na 2,17 S 3,02  
gef.: C 32,62 H 3,57 F 30,21 Mn 5,06 N 7,80 Na 2,01 S 2,90

- f) Ytterbium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluor-octylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25 Zu 5 g (5,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 d) in 100 ml Wasser/30 ml Ethanol gibt man 1,33 g (2,53 mmol) Ytterbiumcarbonat und rührt 3 Stunden bei 80 °C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

30 Ausbeute: 6,36 g (quantitativ) eines glasigen Feststoffs.  
Wassergehalt: 7,8 %.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 30,11	H 3,14	F 27,92	N 7,27	S 2,77	Yb 14,96
gef.	C 30,02	H 3,27	F 27,80	N 7,10	S 2,68	Yb 14,75

- 5 g) Dysprosium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 Zu 5 g (5,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 d) in 100 ml Wasser/30 ml Ethanol gibt man 0,95 g (2,53 mmol) Dysprosiumoxid und rührt 3 Stunden bei 80 °C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

15 Ausbeute: 6,35 g (quantitativ) eines farblosen glasigen Feststoffs.  
Wassergehalt: 8,5 %.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 30,39	H 3,17	F 28,18	N 7,33	S 2,80	Dy 14,18
gef.	C 30,17	H 3,25	F 28,03	N 7,21	S 2,65	Dy 14,00

## 20 Beispiel 2

- 25 a) 13,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7,6,6-Heptadecafluor-3-oxa-tridecansäure-t.-butylester

30 Zu einer Mischung aus 10 g (21,55 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluordecen-1-ol und 0,73 g (2,15 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 100 ml 60 %iger Kalilauge/50 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0°C 10,51 g (53,9 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt 1 Stunde bei 0°C. Es werden 200 ml Toluol zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und 2 mal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat ge-

trocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton= 20/10/1).

Ausbeute: 9,72 g (78 % d. Th.) eines farblosen viskosen Öls

5      Elementaranalyse:

ber.: C 33,23    H 2,61    F 55,85

gef.: C 33,09    H 2,78    F 55,71

10      b) 13,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7,6,6-Heptadecafluor-3-oxa-tridecansäure

9,0 g (15,56 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a) werden in 180 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft  
15      im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 7,80 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

20      ber.: C 27,60    H 1,35    F 61,85

gef.: C 27,48    H 1,49    F 61,66

25      c) Gadolinium-Komplex                  von                  10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadecafluor-heptadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,0 g (13,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b) und 1,70 g (14,75 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 30 ml Dimethylformamid/ 20  
30      ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,04 g (14,75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C und gibt 4,48 g (44,25 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 8,46 g (14,75 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gelöst in 40 ml Wasser zugegeben und 3  
35      Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den

Rückstand in einer Mischung aus 100 ml Methanol/30 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 11,8 g (75 % d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 8,2 %

$T_1$ -Relaxivität (L/mmol·sec) bei 20 MHz, 37°C:

19 (Wasser)

33 (Humanplasma)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,32	H 3,27	F 29,96	Gd 14,59	N 6,50
gef.:	C 32,16	H 3,42	F 29,78	Gd 14,39	N 6,40

### Beispiel 3

a) 1,2-Epoxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluor-tetradecan

Zu einer Mischung aus 20 g (43,09 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecen-1-ol und 0,79 g (2,32 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 200 ml 60%iger Kalilauge/100 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 10°C 7,97 g (86,18 mmol) Epichlorhydrin zu und achtet darauf, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht größer wie 20°C wird. Man läßt 2 Stunden bei 15°C rühren und tropft anschließend wie oben beschrieben 3,99 g (43,09 mmol) Epichlorhydrin zu. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 100 ml Methyl-tert.-butylether zu und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird 2 mal mit je 50 ml Toluol nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Hexan/Aceton= 20/10/1). Ausbeute: 19,05 g (85 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,02	H 1,74	F 62,09
-------	---------	--------	---------

gef.: C 29,87 H 1,95 F 61,81

- 5 b) 10-[-2Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluor-tetradecyl]-  
1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 Zu 12,0 g (34,60 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan  
in 50 ml Wasser gibt man 8,3 g (207,6 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man  
eine Lösung aus 18,0 g (34,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a) gelöst  
in 60 ml n-Butanol/60 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf  
70°C. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml  
Wasser auf und stellt mit 3N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 200 ml n-  
Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur  
Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-  
15 18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/ n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 26,61 g (79 % d. Th.)

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.: C 37,42 H 4,07 F 37,27 N 6,47  
gef.: C 37,25 H 4,19 F 37,08 N 6,30

- 25 c) Gadolinium-Komplex von 10-[-2Hydroxy-4-oxa-  
1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluor-tetradecyl]-1,4,7-tris(carboxy-  
methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 10 g (11,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b) werden in einer Mischung  
aus 100 ml Wasser/50 ml 2-Propanol gelöst und 2,09 g (5,77 mmol)  
Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird  
filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 12,48 g (quantitativ) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 5,6 %

T<sub>1</sub>-Relaxivität (L/mmol·sec) bei 20 MHz, 37°C:

35 15,2 (Wasser)

27,5 (Humanplasma)

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,77    H 3,16    F 31,64    Gd 15,40    N 5,49  
 gef.: C 31,55    H 3,30    F 31,49    Gd 15,28    N 5,35

5

#### Beispiel 4

a) 1,2-Epoxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluordodecan

10

Zu einer Mischung aus 20 g (54,93 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorooctan-1-ol und 1,87 g (5,5 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 200 ml 60%iger aqu. Kalilauge/100 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 10°C 10,17 g (109,9 mmol) Epichlorhydrin zu und achtet darauf, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht größer wie 20°C wird. Man läßt 2 Stunden bei 15°C rühren und tropft anschließend wie oben beschrieben, 5,08 g (54,93 mmol) Epichlorhydrin zu. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 100 ml Toluol und 100 ml Methyl-tert.-butylether zu und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird 2 mal mit je 50 ml Toluol nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Hexan/Aceton= 20/10/1).

15

20

Ausbeute: 19,15 g (83 % d. Th.) eines farblosen Öls

25

Elementaranalyse:

ber.: C 31,44    H 2,16    F 58,78  
 gef.: C 31,40    H 2,29    F 58,55

30

b) 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluordodecyl]-  
 1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 14,84 g (42,84 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DO3A) in 70 ml Wasser gibt man 10,3 g (257 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 18 g (42,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) gelöst in 80 ml n-Butanol/60 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung

35



über Nacht auf 70°C. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und stellt mit 3N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 200 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/ n-Butanol/Acetonitril).  
Ausbeute: 27,4 g (75 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):  
ber.: C 39,17 H 4,60 F 32,22 N 7,31  
gef.: C 39,05 H 4,85 F 32,05 N 7,19

c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluordodecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (13,04 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b) werden in einer Mischung aus 100 ml Wasser/50 ml 2-Propanol gelöst und 2,36 g (6,52 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.  
Ausbeute: 12,77 g (quantitativ) eines glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 6,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):  
ber.: C 32,61 H 3,50 F 26,82 Gd 17,08 N 6,08  
gef.: C 32,43 H 3,69 F 26,67 Gd 16,85 N 5,91

### Beispiel 5

a) 9,9,9,8,8,7,7,6,6-Nonafluor-3-oxa-nonansäure-t.-butylester

Zu einer Mischung aus 20 g (75,73 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorhexan-1-ol und 2,57 g (7,57 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml 60 %iger aqu. Kalilauge/200 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0°C 29,54 g (151,5

mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt 1 Stunde bei 0°C. Es werden 100 ml Toluol zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und 2 mal mit 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton= 20/10/1). Ausbeute: 21,48 g (75 % d. Th.) eines farblosen Öls

## Elementaranalyse:

ber.: C 38,11 H 4,00 F 45,21

gef.: C 37,95 H 4,18 F 45,03

## b) 9,9,9,8,8,7,7,6,6-Nonanfluor-3-oxa-nonansäure

20 g (52,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Hexan/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 14,82 g (87 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.: C 29,83 H 2,19 F 53,08

gef.: C 29,71 H 2,40 F 52,90

## c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,13-nonafluor-tridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,41 g (23,01 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b) und 2,91 g (25,31 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 40 ml Dimethylformamid/ 20 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 5,22 g (25,31 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C und gibt 6,98 g (69 mmol) Triethylamin/30 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 13,2 g (23,01 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gelöst in 40 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raum-

temperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/50 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 15,20 g (71 % d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,21	H 4,02	F 19,48	Gd 17,91	N 7,98
gef.:	C 34,09	H 4,18	F 19,31	Gd 17,74	N 7,87

#### Beispiel 6

a) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure-N-(2-aminoethyl)-amid

15 g (25,63 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) und 3,24 g (28,19 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 5,82 g (28,19 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff ab und tropft das Filtrat innerhalb 30 Minuten in eine Lösung aus 46,21 g (768,9 mmol) Ethylendiamin in 300 ml Dichlormethan. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man setzt 1000 ml H<sub>2</sub>O zu und trennt die organische Phase ab. Diese wird 2 mal mit je 500 ml Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel. (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 15/1).

Ausbeute: 11,79 g (75 % d. Th.) eines farblosen, wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,42	H 2,30	F 52,66	N 4,57	S 5,23
gef.:	C 27,20	H 2,41	F 52,48	N 4,38	S 5,10

b) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure-N-[2-(bromacetyl)-aminoethyl]-amid

10 g (16,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a) und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin werden in 40 ml Dichlormethan gelöst. Bei -10°C tropft man inner-

halb von 30 Minuten 3,29 g (16,3 mmol) Bromacetylbromid zu und rührt 2 Stunden bei 0°C. Man gießt die Lösung in 300 ml 1 N Salzsäure und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20/1).

Ausbeute: 11,1 g (91 % d. Th.) eines leicht gelbgefärbten wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 25,68	H 2,02	Br 10,68	F 43,16	N 5,62	S 4,29
gef.:	C 25,47	H 2,18	Br 10,45	F 43,29	N 5,47	S 4,10

c) 10-[2-Oxo-3-aza-6-aza-7-oxo-9-aza-9-(perfluorooctylsulfonyl)-undecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 10 g (13,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b) in 180 ml Methanol gibt man 4,63 g (13,36 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DO3A) und 18,5 g (133,6 mmol) Kaliumkarbonat. Man kocht 12 Stunden unter Rückfluss. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 5 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Man extrahiert 2 mal mit 150 ml n-Butanol. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel= Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 10,43 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 13,0 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,55	H 3,98	F 31,86	N 9,67	S 3,16
gef.:	C 35,37	H 3,75	F 31,64	N 9,78	S 3,25

d) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Oxo-3-aza-6-aza-7-oxo-9-aza-9-(perfluorooctylsulfonyl)-undecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (9,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6c) werden in einer Mischung aus 50 ml Wasser/20 ml Ethanol gelöst und 1,79 g (4,93 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 12,4 g (quantitativ)

Wassergehalt: 7,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 30,85 H 3,19 F 27,65 Gd 13,46 N 8,39 S 2,75

gef.: C 30,64 H 3,35 F 27,58 Gd 13,29 N 8,28 S 2,65

**Beispiel 7**

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecen-1-ol-p-toluolsulfonsäureester

Zu 30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecen-1-ol in 300 ml Dichlormethan und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin gibt man bei 0°C 12,57 g (65,93 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird in 500 ml kalter 2 N Salzsäure gegossen und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 39,97 (95 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.: C 33,02 H 1,79 F 52,23 S 5,19

gef.: C 32,81 H 1,93 F 52,04 S 5,05

b) 10-[(1-Hydroxymethyl-1-carboxy)-methyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu einer Lösung aus 20 g (57,78 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DO3A), 31,21 g (780 mmol) Natriumhydroxid und 2 g (12 mmol) Kaliumjodid in 100 ml Dimethylformamid gibt man 37,2 g

(173,4 mmol) 2-Chlor-3-benzyloxy-propansäure und rührt 3 Tage bei 60°C. Man dampft zur Trockne ein und löst den Rückstand in 300 ml Wasser. Dann stellt man mit 3 N Salzsäure auf pH 3 und extrahiert 2 mal mit je 250 ml Dichlormethan. Zur Wasserphase gibt man 4 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) und hydriert 5  
5 Stunden bei 60°C. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel= Gradient aus Wasser/2-Propanol/ Acetonitril).

Ausbeute: 5,92 g (21 % d. Th. bezogen auf DO3A) eines farblosen glasigen Feststoffes

10 Wassergehalt: 11,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 47,00 H 6,96 N 12,90

gef.: C 46,81 H 6,78 N 12,99

15 c) 10-[1-Hydroxymethyl-1-(methoxycarbonyl)-methyl]-1,4,7-tris(methoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 Zu 200 ml Methanol tropft man bei 0°C 9,53 g (80 mmol) Thionylchlorid. Dann gibt man 5,8 g (13,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b) zu und rührt 1 Stunde bei 0°C. Dann erwärmt man 6 Stunden auf 60°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 150 ml Methylenchlorid auf und extrahiert 3 mal mit  
25 je 200 ml 8 %iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält 6,09 g (93 % d. Th.) der Titelverbindung als leicht gelblich gefärbtes Öl.

Elementaranalyse:

30 ber.: C 51,42 H 7,81 N 11,42

gef.: C 51,20 H 7,95 N 11,28

35 d) 10-[1-(Methoxycarbonyl)-3-oxa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl]-1,4,7-tris(methoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 6 g (12,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c) in 40 ml Dimethylformamid gibt man 0,44 g (14,68 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Mineralöl) und rührt 30 min bei -10°C. Dann werden 8,32 g (13,45 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a) zugesetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt vorsichtig 400 ml Eiswasser zu und extrahiert 2 mal mit je 300 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten Essigsäureethylester-phases werden mit gesättigter aqu. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol= 20/1).

Ausbeute: 7,68 g (67 % d. Th.) eines zähen gelben Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 39,75    H 4,41    F 34,48    N 5,98

gef.: C 39,58    H 4,60    F 34,27    N 5,75

e) 10-[1-Carboxy-3-oxa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,5 g (8,01mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7d) wird in einer Mischung aus 50 ml Wasser/30 ml Ethanol suspendiert und anschließend 3,84 g (96 mmol) Natriumhydroxid zugegeben. Man kocht über Nacht unter Rückfluß. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch RP-Chromatographie (RP-18/Laufmittel= Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril). Ausbeute: 6,84 g (87 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 10,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,83    H 3,78    F 36,68    N 6,36

gef.: C 36,67    H 3,90    F 36,49    N 6,25

f) Gadolinium-Komplex von 10-[1-Carboxy-3-oxa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl]1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (als Natriumsalz)

6 g (6,81 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7e) werden in 80 ml Wasser suspendiert und 1,23 g (3,4 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man erhitzt 3 Stunden auf 90°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 2 N Natronlauge auf pH 7,2 ein. Die Lösung wird filtriert und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 7,83 g (quantitativ) eines farblosen, flockigen Pulvers  
Wassergehalt: 8,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,69	H 2,77	F 30,56	Gd 14,88	N 5,30	Na 2,18
gef.:	C 30,48	H 2,85	F 30,37	Gd 14,69	N 5,17	Na 1,95

## Beispiel 8

### a) 2H,2H-Perfluorooctanal

30 g (82,4 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorooctan-1-ol werden in 500 ml Dichlormethan gelöst und 17,76 g (82,4 mmol) Pyridiniumchlorochromat zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wird über eine kurze Säule, gefüllt mit Aluminiumoxid (neutral) filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Hexan/Aceton=10/10/1).

Ausbeute: 26,55 g (89 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 26,54	H 0,84	F 68,21
gef.:	C 26,47	H 1,05	F 68,10

### b) 2-Amino-2H,3H,3H-perfluornonansäure (als Hydrochlorid)

7,04 g (143,6 mmol) Natriumcyanid und 8,45 g (158 mmol) Ammoniumchlorid werden in 30 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 40 ml Ethanol und 26 g (71,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a). Man erwärmt 2 Stunden auf



45°C. Es wird 300 ml Wasser zugesetzt und 3 mal mit je 200 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolphasen werden 3 mal mit je 200 ml Wasser gewaschen und die organische Phase im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml 6 N aqu. Salzsäure/50 ml Methanol aufgenommen und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus wenig 2-Propanol/Methyl-tert.-butylether umkristallisiert.

5

Ausbeute: 11,15 g (35 % d. Th.) eines kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

10	ber.:	C 24,37	H 1,59	Cl 7,99	F 55,68	N 3,16
	gef.:	C 24,15	H 1,72	Cl 7,65	F 55,51	N 3,05

c) 2-[(N-Benzoyloxycarbonyl)-triglycidyl]-amino-2H,3H,3H-perfluornonansäure

15

8,37 g (24,8 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-Triglycin und 3,14 g (27,28 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 5,63 g (27,28 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C, dann 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 0°C ab, gibt 7,53 g (74,4 mmol) Triethylamin und 11 g (24,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Zitronensäure auf und extrahiert 3 mal mit je 200 ml Essigsäureäthylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/n-Propanol= 20/1).

20

25

Ausbeute: 11,83 g (67 % d. Th.) eines farblosen, schuppenartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

30	ber.:	C 38,78	H 2,97	F 34,67	N 7,86
	gef.:	C 38,59	H 2,85	F 34,48	N 7,91

d) 2-[Triglycidyl]-amino-2H,3H,3H-perfluornonansäure

35

11,5 g (16,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8c) werden in 200 ml 2-Propanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

5 Ausbeute: 9,33 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,15	H 2,61	F 42,71	N 9,69
10 gef.:	C 31,29	H 2,80	F 42,53	N 9,48

e) 2-(1H,1H-Perfluorheptyl)-1,4,7,10-tetraaza-3,6,9,12-tetraoxo-cyclododecan

15 9,2 g (15,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8d) werden in 1000 ml Dimethylformamid gelöst und 3,93 g (15,91 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin zugegeben. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Es wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20/1).

20 Ausbeute: 4,54 g (51 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,16	H 2,34	F 44,08	N 10,00
25 gef.:	C 32,05	H 2,47	F 43,87	N 9,89

f) 2-(1H,1H-Perfluorheptyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (als Tetrahydrochlorid)

30 Zu 4,4 g (7,85 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8e) gibt man 200 ml 1 M-Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung zu und kocht 2 Tage unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 50 ml konz. Salzsäure auf. Es werden 100 ml Ethanol zugegeben und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus

35 Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,75 g (93 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

## Elementaranalyse:

ber.: C 27,71 H 3,88 Cl 21,81 F 37,99 N 8,62  
gef.: C 27,65 H 3,95 Cl 21,40 F 37,69 N 8,41

## g) 2-(1H,1H-perfluorheptyl)-1,4,7,10-tetra(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododecan

4,6 g (7,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8f) und 4,0 g (42,4 mmol) Chloressigsäure werden in 40 ml Wasser gelöst und der pH durch Zugabe von 30 %iger aqu. Kalilauge auf pH 10 gestellt. Man erwärmt 8 Stunden auf 70°C und hält dabei den pH-Wert zwischen 8 und 10 (durch Zugabe von 30 %iger aqu. Kalilauge). Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit konz. Salzsäure auf pH 2 gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Methanol aufgenommen, die Salze abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch RP-18 Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/2-Propanol/Acetonitril).  
Ausbeute: 5,03 g (87 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 10,1 %

## Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,51 H 3,97 F 33,53 N 7,61  
gef.: C 37,35 H 4,12 F 33,40 N 7,45

## h) Gadolinium-Komplex von 2-(1H,1H-perfluorheptyl)-1,4,7,10-tetra(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (als Natriumsalz)

4,5 g (6,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8g) werden in 100 ml Wasser suspendiert und 1,107 g (3,05 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man erhitzt 3 Stunden auf 90°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 2 N Natronlauge auf pH 7,2 ein. Die Lösung wird filtriert und anschließend gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 6,03 g (quantitativ) eines farblosen Pulvers  
Wassergehalt: 7,5 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,23	H 2,87	F 27,03	Gd 17,21	N 6,13	Na 2,52
gef.:	C 30,10	H 3,05	F 26,81	Gd 17,15	N 5,95	Na 2,30

### Beispiel 9

a) 10-[2-Hydroxy-1H,1H,2H,3H,3H-perfluornonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 15 g (43,3 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in 50 ml Wasser gibt man 13,85 g (346,4 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 27,68 g (64,95 mmol) 1,2-Epoxy-1H,1H,2H,3H,3H-Perfluornonan gelöst in 50 ml n-Butanol/50 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf 80°C. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 200 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/ n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 30,34 g (78 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 13,7 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,32	H 4,04	F 36,89	N 7,25
gef.:	C 37,15	H 4,21	F 36,70	N 7,19

b) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-1H,1H,2H,3H,3H-perfluornonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (12,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a) werden in 100 ml Wasser/50 ml Ethanol gelöst und 2,34 g (6,47 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 13,16 g (quantitativ) eines farblosen glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 9,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 31,11 H 3,05 F 30,75 Gd 16,97 N 6,05

gef.: C 31,01 H 3,19 F 30,55 Gd 16,71 N 5,88

### Beispiel 10

#### a) 9H,9H,10H,11H,12H,12H-Perfluoreicos-10-en

24,77 g (52,26 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl-1-jodid und 13,71 g (52,26 mmol) Triphenylphosphin werden in 500 ml Aceton unter Rühren auf 70°C erhitzt. Die anfangs klare Lösung wird rasch milchig trübe und scheidet das farblose Phosphoniumsalz ab. Man filtriert das Phosphoniumsalz ab, trocknet im Vakuum bei 40°C.

Ausbeute: 38,9 g (89 % d. Th.)

Dieses Phosphoniumsalz wird ohne Reinigung direkt in der folgenden Reaktion verwendet: Zum oben hergestellten Phosphoniumsalz, 38,9 g (46,5 mmol) in 250 ml Dichlormethan gibt man 5,22 g (46,5 mmol) Kalium-tert.-butylat, 0,20 g (0,75 mmol) 18-Krone-6 und 19,54 g (42,28 mmol) 2H,2H-Perfluordecanal zu und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/n-Hexan/Diethylether= 10/20/1).

Ausbeute: 30,3 g (65 % d. Th. bezogen auf eingesetztes Jodid) eines farblosen, wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 26,92 H 0,68 F 72,40

gef.: C 26,81 H 0,79 F 72,20

#### b) 10,11-Epoxy-9H,9H,10H,11H,12H,12H-perfluoreicosan

Zu 25 g (28,02 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a) gelöst in 250 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 10,47 g (36,42 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure

(ca. 60 %ig) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man setzt 300 ml 5 %ige aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Dichlormethan/Diethylether= 10/10/1).

Ausbeute: 24,17 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 26,45 H 0,67 F 71,12

gef.: C 26,25 H 0,88 F 71,35

c) 10-[1-(1H,1H-Perfluornonyl)-2-hydroxy-1H,2H,3H,3H-perfluorundecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 7,63 g (22,02 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in 35 ml Wasser gibt man 7,04 g (0,176 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 20 g (22,02 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b) gelöst in 50 ml n-Butanol/40 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf 120°C im Autoklaven. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 300 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 9,79 g (31 % d. Th.) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 12,5 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32,55 H 2,57 F 51,49 N 4,47

gef.: C 32,38 H 2,75 F 51,29 N 4,28

d) Gadolinium-Komplex von 10-[1-(1H,1H-Perfluornonyl)-2-hydroxy-1H,2H,3H,3H-perfluorundecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

8 g (6,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c) werden in 50 ml Wasser/40 ml Ethanol/20 ml Chloroform gelöst und 1,16 g (3,19 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei 90 °C im Autoklaven. Die Lösung wird  
5 filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 9,47 g (quantitativ) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 5,2 %

10 Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 28,99 H 2,07 F 45,85 Gd 11,16 N 3,98

gef.: C 28,81 H 2,19 F 45,71 Gd 11,03 N 4,12

## 15 Beispiel 11

a) 7H,7H,8H,9H,10H,10H-Perfluorhexadec-8-en

18,7 g (50 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorooctyl-1-jodid und 13,11 g (50 mmol)  
20 Triphenyl phosphin werden in 400 ml Aceton unter Rühren auf 70°C erhitzt. Die  
anfangs klare Lösung wird rasch milchig trübe und scheidet das farblose Phospho-  
niumsalz ab. Man filtriert das Phosphoniumsalz ab, trocknet im Vakuum bei 40°C.

Ausbeute: 28,95 g (91 % d. Th.)

Dieses Phosphoniumsalz wird ohne Reinigung direkt in der folgenden Reaktion  
25 verwendet: Zum oben hergestellten Phosphoniumsalz, 28,95 g (45,5 mmol) in 200  
ml Dichlormethan gibt man 5,05 g (45,5 mmol) Kalium-tert. butylat, 0,20 g (0,75  
mmol) 18-Krone-6 und 14,98 g (41,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a)  
zu und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft zur Trockne ein und  
30 chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/n-  
Hexan/Diethylether= 10/20/1).

Ausbeute: 19,65 g (61 % d. Th.) eines farblosen wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 22,38 H 0,94 F 76,69

35 gef.: C 22,20 H 0,99 F 76,51

b) 8,9-Epoxy-7H,7H,8H,9H,10H,10H-perfluorhexadecan

5 Zu 19 g (29,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a) gelöst in 200 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 11,03 g (38,35 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure (ca. 60 %ig) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man setzt 300 ml 5 %ige aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne  
10 eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Dichlormethan/Diethylether= 10/10/1).

Ausbeute: 19,43 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

15 ber.: C 27,14 H 0,85 F 69,75  
gef.: C 27,01 H 0,97 F 69,60

20 c) 10-[1-(1H,1H-Perfluorheptyl)-2-hydroxy-1H,2H,3H,3H-perfluoronyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 9,3 g (26,83 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodo- decan in 50 ml Wasser gibt man 8,59 g (214,6 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 19 g (26,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b) gelöst in 70 ml n-Butanol/60 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht  
25 auf 120°C im Autoklaven. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 300 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).  
30

Ausbeute: 9,4 g (29 % d.Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 12,7 %



Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,17 H 3,06 F 46,84 N 5,31

gef.: C 33,98 H 3,18 F 46,65 N 5,20

- 5 d) Gadolinium-Komplex von 10-[1-(1H,1H-Perfluorheptyl)-2-hydroxy-1H,2H,3H,3H-perfluornonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 9 g (8,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11c) werden in 60 ml Wasser/40 ml Ethanol/30 ml Chloroform gelöst und 1,54 g (4,27 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei 90°C im Autoklaven. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 11,45 g (quantitativ) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 10,2 %

15

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 29,81 H 2,42 F 40,86 Gd 13,01 N 4,63

gef.: C 29,60 H 2,60 F 40,63 Gd 12,84 N 4,51

20

## Beispiel 12

- a) 7,12-Dioxa-5H,5H,6H,6H,8H,8H,9H,10H,11H,11H,13H,13H,14H,14H-perfluorooctadec-9-en

25

30 30 g (91,74 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorhexyl-1-bromid werden in 100 ml Toluol gelöst dann 3,23 g (36,7 mmol) cis-1,4-Buten-diol und 1 g (2,95 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und fügt 16 g (400 mmol) feingepulvertes Natriumhydroxid zu. Dann wird 1 Stunde bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert vom Feststoff ab, wäscht das Filtrat zweimal mit je 200 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft dann im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/n-Hexan/Aceton= 15/15/1).

35

Ausbeute: 11,71 g (55 % d. Th. bezogen auf Diol) eines wachsartigen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.: C 33,12 H 2,43 F 58,93

gef.: C 33,05 H 2,61 F 58,73

- 5      b) 9,10-Epoxy-7,12-dioxa-  
          5H,5H,6H,6H,8H,8H,9H,10H,11H,11H,13H,13H,14H,14H-  
          perfluorooctadecan

10      Zu 11 g (18,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a) gelöst in 100 ml  
          Dichlormethan gibt man bei 0°C 7,08 g (24,64 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure  
          (ca. 60 %ig) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man setzt 150 ml 5 %ige  
          aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird  
          abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne  
          eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-  
          Hexan/Dichlormethan/Diethylether= 10/10/1).

15      Ausbeute: 10,74 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.: C 32,23 H 2,37 F 57,35

20      gef.: C 32,13 H 2,51 F 57,20

- 25      c) 10-[1-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorooctyl)-2-hydroxy-4-oxa-  
          1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorodecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-  
          1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30      Zu 6,1 g (17,61 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodo- decan  
          in 40 ml Wasser gibt man 5,63 g (141 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man  
          eine Lösung aus 10,5 g (17,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) gelöst  
          in 50 ml n-Butanol/40 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf  
          120°C im Autoklaven. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den  
          Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird  
          2 mal mit 300 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im  
          Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie  
          gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

35      Ausbeute: 4,96 g (27 % d.Th.) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 9,7 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,27 H 4,17 F 36,32 N 5,95  
 5 gef.: C 38,12 H 4,20 F 36,20 N 5,81

10 d) Gadolinium-Komplex von 10-[1-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorooctyl)-  
 2-hydroxy-4-oxa-1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorodecyl]-1,4,7-  
 tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 4,7 g (5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c) werden in 30 ml Wasser/ 30  
 ml Ethanol/20 ml Chloroform gelöst und 0,90 g (2,5 mmol) Gadoliniumoxid  
 zugegeben. Man rührt 3,5 Stunden bei 90°C im Autoklaven. Die Lösung wird  
 filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 5,89 g (quantitativ) eines farblosen, glasigen Feststoffes  
 Wassergehalt: 7,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

20 ber.: C 32,88 H 3,31 F 31,21 Gd 14,35 N 5,11  
 gef.: C 32,67 H 3,45 F 31,04 Gd 14,18 N 5,02

### Beispiel 13

25

a) 1-Phenyl-2,6-dioxa-1H,1H,3H,3H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-perfluorhexa-  
 decan-4-ol

30 Zu 7,14 g (39,2 mmol) Glycerin-1-monobenzylether und 25 g (43,55 mmol)  
 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-1-jodid in 100 ml Toluol gibt man 1 g (2,94 mmol)  
 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 15,6 g (390 mmol) feingepulvertes  
 Natriumhydroxid. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die  
 organische Phase vom Feststoff ab und wäscht 2 mal mit je 5 %iger aqu. Salzsäure.  
 35 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur  
 Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert  
 (Laufmittel: n-Hexan/Aceton= 15/1).

Ausbeute: 19,95 g (81 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 38,23 H 2,73 F 51,40

5 gef.: C 38,10 H 2,89 F 51,25

b) 1-Phenyl-4-(decyloxy)-2,6-dioxa-1H,1H,3H,3H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-perfluorhexadecan

10

Zu 19,5 g (31,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a) gelöst in 100 ml Dimethylformamid gibt man portionsweise 1,12 g (37,24 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Mineralöl) und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 8,24 g (37,24 mmol) n-Decylbromid zugegeben und über  
15 Nacht bei 50°C gerührt. Man gibt 150 ml Eiswasser zu und extrahiert 2 mal mit je 150 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 mal mit je 150 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Aceton= 20:1).

20

Ausbeute: 22,66 g (95 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 46,88 H 4,85 F 42,02

25

gef.: C 46,64 H 4,97 F 41,87

c) 2-(Decyloxy)-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluortetradecan-1-ol

30

20 g (26,02 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b) werden in 200 ml Isopropanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 17,65 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

35

## Elementaranalyse:

ber.: C 40,72 H 4,61 F 47,60

gef.: C 40,55 H 4,76 F 47,43

5

d) 1,2-Epoxy-4-oxa-6-(decyloxy)-8-oxa-  
1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooctadecan

10

Zu einer Mischung aus 17 g (25,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13c) und 2 g (5,89 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml 60%iger aqu. Kalilauge/ 100 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 10°C 9,25 g (100 mmol) Epichlorhydrin zu und achtet darauf, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 20°C steigt. Man läßt 2 Stunden bei 15°C rühren und tropft anschließend wie oben beschrieben 4,63 g (50 mmol) Epichlorhydrin zu.

15 Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 100 ml Toluol und Methyl-tert.-butylether zu und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird 2 mal mit je 100 ml Toluol nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Hexan/Aceton= 20/10/1).

20 Ausbeute: 14,91 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

## Elementaranalyse:

ber.: C 42,51 H 4,80 F 43,97

gef.: C 42,37 H 4,96 F 43,68

25

e) 10-[2-Hydroxy-4,8-dioxa-6-(decyloxy)-  
1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooctadecyl]-  
1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30

Zu 6,6 g (19,06 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in 60 ml Wasser gibt man 6,11 g (152,8 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 14 g (19,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13d) gelöst in 80 ml n-Butanol/40 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf 80°C im Autoklaven. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird

35

2 mal mit 300 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 17,88 g (76 % d.Th.) eines glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 12,5 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 44,49 H 5,60 F 29,91 N 5,19

gef.: C 44,31 H 5,75 F 29,70 N 5,03

f) Gadoliniumkomplex von 10-[2-Hydroxy-4,8-dioxa-6-(decyloxy)-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooctadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (9,26 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13e) werden in 30 ml Wasser/100 ml Ethanol/30 ml Chloroform gelöst und 1,68 g (4,63 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 3,5 Stunden bei 90°C im Autoklaven. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 12,39 g (quantitativ) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 7,8 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,93 H 4,66 F 26,17 Gd 12,74 N 4,54

gef.: C 38,71 H 4,82 F 26,01 Gd 12,55 N 4,38

#### Beispiel 14

a) 1-Phenyl-2-oxa-4,4,4-tris(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-butan

Zu 4,24 g (18,74 mmol) Pentaerythrit-monobenzylether und 40 g (93,7 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorooctyl-1-bromid in 150 ml Toluol gibt man 2 g (5,89 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 22,48 g (562 mmol) feingepulvertes Natriumhydroxid. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase vom Feststoff ab und wäscht 2 mal mit je 5 %iger aqu. Salzsäure.

Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Aceton= 25/1).

Ausbeute: 14,45 g (61 % d. Th. bezogen auf den Benzylether) eines farblosen, wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 34,19 H 2,15 F 58,59

gef.: C 34,02 H 2,31 F 58,41

b) 2,2,2-Tris(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-ethan-1-ol

14 g (11,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a) werden in 100 ml Isopropanol/100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 13 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 29,66 H 1,80 F 63,09

gef.: C 29,45 H 1,97 F 62,91

c) 1,2-Epoxy-4-oxa-6,6,6-tris(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-hexan

Zu einer Mischung aus 12,5 g (10,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b) und 1 g (2,95 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 150 ml 60%iger aqu. Kalilauge/ 50 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 10°C 3,94 g (42,57 mmol) Epichlorhydrin zu und achtet darauf, daß die Temperatur der Reaktionslösung nicht über 20°C steigt. Man läßt 2 Stunden bei 15°C rühren und tropft anschließend wie oben beschrieben 1,97 g (21,29 mmol) Epichlorhydrin zu. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 100 ml Toluol und 100 ml Methyl-tert.-butylether zu und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird 2 mal mit je 50 ml Toluol nachextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand

wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Hexan/Aceton= 20/10/1).

Ausbeute: 8,12 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

5      Elementaranalyse:

ber.:    C 31,24    H 2,05    F 60,22

gef.:    C 31,09    H 2,19    F 60,10

- 10      d) 10-[2-Hydroxy-4-oxa-6,6,6-tris(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-hexyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 2,25 g (6,50 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in 30 ml Wasser gibt man 2,08 g (52 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man  
15      eine Lösung aus 8,0 g (6,50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c) gelöst in 50 ml n-Butanol/30 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung über Nacht auf 100°C im Autoklaven. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Wasser auf und stellt mit 3 N Salzsäure auf pH 3. Dann wird 2 mal mit 100 ml n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur  
20      Trockne eingengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 7,79 g (67 % d.Th.) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 11,9 %

25      Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:    C 35,06    H 3,20    F 47,02    N 3,56

gef.:    C 34,90    H 3,38    F 46,86    N 3,47

- 30      e) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-6,6,6-tris(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-hexyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7 g (4,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14d) werden in 30 ml Wasser/50  
35      ml Ethanol/50 ml Chloroform gelöst und 0,80 g (2,22 mmol) Gadoliniumoxid



zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei 90°C im Autoklaven. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 8,34 g (quantitativ) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 8,1 %

5

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31,94	H 2,74	F 42,83	Gd 9,09	N 3,24
gef.:	C 31,74	H 2,91	F 42,67	Gd 8,85	N 3,15

10

### Beispiel 15

a) 1,7-Bis[acetyl-(2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonylamino))]-1,4,7-triazaheptan

15

20 g (34,17 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) und 4,33 g (37,59 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C gibt man 7,76 g (37,59 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und tropft das Filtrat zu einer Lösung aus 1,76 g (17,09 mmol) Diethylentriamin und 13,83 g (136,7 mmol) Triethylamin in 200 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 200 ml 5 %iger aqu. Soda-Lösung aufgenommen. Man extrahiert 2 mal mit je 150 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20/1).

20

25

Ausbeute: 16,5 g (78 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

30

ber.:	C 27,17	H 2,04	F 52,19	N 5,66	S 5,18
gef.:	C 27,03	H 2,17	F 52,04	N 5,49	S 5,07

b) 4-(3-Carboxy-propanoyl)-1,7-bis-{acetyl-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonylamino))]-1,4,7-triazaheptan

35

Zu 16 g (12,93 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a) in 100 ml Methylenchlorid gibt man 3,92 g (38,78 mmol) Triethylamin und kühlt die Lösung auf 0°C ab. Dann gibt man 2,59 g (25,86 mmol) Bernsteinsäureanhydrid zu und rührt 3 Stunden bei 0°C, über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 200 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und schüttelt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 15/1).

Ausbeute: 15,74 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,73	H 2,19	F 48,29	N 5,24	S 4,79
gef.:	C 28,58	H 2,40	F 48,17	N 5,17	S 4,65

c) 10-[7-Hydroxy-5-aza-4-oxo-octansäure-N,N-bis(3-aza-4-oxo-6-aza-6-(perfluorooctylsulfonyl)-octyl)-amid]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 g (11,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b) und 1,42 g (12,33 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 80 ml Dimethylformamid/30 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 2,54 g (12,33 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C und gibt 4,05 g (40 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschliessend werden 7,07 g (12,33 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-3-amino-propyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gelöst in 30 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 100 ml Methanol/ 50 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 17,76 g (78 % d. Th.) eines farblosen, glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 6,8 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31,08	H 3,03	F 34,12	Gd 8,31	N 7,40	S 3,39
gef.:	C 30,89	H 3,15	F 34,01	Gd 8,14	N 7,25	S 3,24

5

### Beispiel 16

Gadoliniumkomplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(2-hydroxy-  
19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-decafluor-  
4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10

a) 16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-Hepta-decafluor-3,6,9,12-tetra-oxa-docosan-1-ol

15

Eine Mischung aus 20 g (32,35 mmol) 1-p-Toluolsulfonyloxy-1H,1H,2H,2H-perfluordecen [s. Beispiel 7a], 1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, 62,83 g (323,5 mmol) Tetraethylenglykol, 300 ml Dichlormethan und 100 ml 50 %ige Natronlauge wird 24 Stunden intensiv bei ca. 5 °C gerührt. Man verdünnt dann mit 200 ml Dichlormethan, trennt die Phasen und wäscht die Dichlormethanphase mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 18,5 g der gewünschten Titelverbindung als hellgelbes Öl.

20

25

b) 1,2-Epoxy-19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-decafluor-4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan

30

Eine Mischung aus 17 g (26,5 mmol) 16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-Hepta-decafluor-3,6,9,12-tetra-oxa-docosan-1-ol, 0,5 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, 2,94 g Epichlorhydrin, 200 ml Dichlormethan und 50 ml 50 %ige Natronlauge wird 8 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Man trennt die Phasen, schüttelt die wäßrige Phase mit 100 ml Dichlormethan, vereinigt die organischen Phasen, schüttelt mit 50 ml Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel mit Hexan / 5 - 50 % Ethylacetat und erhält 12,92 g der Titelverbindung als Öl.

35

## Elementaranalyse:

ber. C 36,22 H 3,62 F 46,38

5 gef. C 36,00 H 3,78 F 46,20

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(2-hydroxy-  
19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-  
10 decafluor-4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu einer Lösung von 6 g (17,3 mmol) 1,4,7-(Triscarboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 4 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser gibt man eine  
Lösung von 12,05 g (17,3 mmol) 1,2-Epoxy-  
15 19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-  
decafluor-4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan in 50 ml Tetrahydrofuran. Man rührt über  
Nacht bei 70 °C, dampft im Vakuum dann weitgehend ein, nimmt den Rückstand in  
150 ml Wasser auf und stellt mit 6N Salzsäure auf pH3 und extrahiert mehrmals  
mit n-Butanol. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingedampft, und der  
20 Rückstand wird durch Chromatographie an RP-18 mit einem Gradienten aus  
Wasser/n-Butanol/Acetonitril gereinigt. Man erhält 13,71 g der Titelverbindung als  
gelbes viskoses Öl.

## Elementaranalyse

25 ber. C 40,31 H 4,93 F 30,97 N 5,37

gef. C 40,08 H 5,21 F 30,77 N 5,29

d) Gadoliniumkomplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(2-hydroxy-  
19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-  
30 decafluor-4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Man versetzt eine Mischung aus 5 g (4,79 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-  
10-(2-hydroxy-19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-hepta-  
35 decafluor-4,7,10,13,16-penta-oxa-hexacosan)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,

50 ml Wasser und 30 ml Ethanol mit 869 mg (2,397 mmol) Gadoliniumoxid und erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert die heiße Lösung und dampft im Vakuum ein. Man erhält 5,60 g der Titelverbindung als glasigen festen Stoff mit einem Wassergehalt von 4,1 %.

5

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber. C 35,12 H 4,04 F 26,98 Gd 13,14 N 4,68

gef. C 34,90 H 4,38 F 26,70 Gd 13,10 N 4,62

10

### Beispiel 17

Gadoliniumkomplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(4-aza-2-hydroxy-26,26,26,25,25,24,24,23,23,22,22,21,21,20,20,19,19-hepta-decafluor-5-oxo-16-thia-hexacosyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15

a) 22,22,22,21,21,20,20,19,19,18,18,17,17,16,16,15,15,-Hepta-decafluor-12-thia-docosansäure

20

Man versetzt eine Lösung von 10 g (37,71 mmol) 11-Bromundecansäure in 150 ml Dichlormethan mit 11,43 g Triethylamin und 18,11 g (37,71 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecylmercaptan und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert die Lösung mehrmals mit 2N Salzsäure, wäscht mit Kochsalzlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 21,5 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

25

Elementaranalyse:

ber. C 37,96 H 3,79 F 48,61 S 4,83

gef. C 38,30 H 4,01 F 48,40 S 5,20

30

b) Gadoliniumkomplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(4-aza-2-hydroxy-26,26,26,25,25,24,24,23,23,22,22,21,21,20,20,19,19-hepta-decafluor-5-oxo-16-thia-hexacosyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 5 g (7,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a) und 0,95 g N-Hydroxy-succinimid werden in einer Mischung aus 25 ml Dimethylformamid und 15 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C gibt man 1,71 g Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0 °C, dann 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt dann wieder auf 0 °C und versetzt mit 3 ml Triethylamin und 20 ml n-Propanol. Anschließend werden 4,75 g (8,27 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gelöst in 25 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei 20 °C gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 55 ml Methanol und 20 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat dampft man zur Trockne ein und reinigt durch Chromatographie an RP-18 mit einem Gradienten aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril. Man erhält 6,15 g der Titelverbindung als glasigen Feststoff, mit einem Wassergehalt von 2,3 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

20 ber. C 37,41 H 4,38 F 26,47 Gd 12,89 N 5,74 S 2,63  
gef. C 37,08 H 4,60 F 26,30 Gd 12,68 N 5,91 S 2,49

### Beispiel 18

25

Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[1-(1,2-dihydroxy-ethyl)3-oxa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor]undecan-1,4,7,10-tetraazacyclodo decan

30

a) 1-p-Toluolsulfonyloxy-1H,1H,2H,2H-perfluoroctan

Zu einer Lösung von 25 g (68,7 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluoroctan-1-ol in 300 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 20 ml Pyridin und trägt unter Rühren in Portionen 13,49 g (70,76 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid ein. Man rührt noch 3 Stunden bei 0 °C, zieht bei Raumtemperatur im Vakuum das Dichlormethan ab.

35

Die zurückbleibende Pyridinlösung versetzt man mit Eiswasser, wobei das gewünschte Produkt ausfällt. Mandekantiert und löst den Rückstand in Dichlormethan, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 5 - 40 % Ethylacetat gereinigt. Man erhält 29,2 g der Titelverbindung als zähen Schaum.

Elementaranalyse:

ber. C 34,76 H 2,14 F 47,65 S 6,19  
gef. C 34,98 H 2,38 F 47,39 S 6,42

b) 1,4,7-Tris(Benzyloxycarbonyl)-10-[1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor-3-oxa]-undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 7,33 g (10mmol) 1,4,7-Tris(Benzyloxycarbonyl)-10-[2-hydroxy-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)]-ethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan [J. Mag. Res. Imag. 5: 7-10, (1955)] gelöst in 100 ml Dichlormethan gibt man nacheinander 20 ml 50 %ige Natronlauge, 0,5 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 5,18 g (10 mmol) 1-p-Toluol-sulfonyloxy-1H,1H,2H,2H-perfluorooctan [s. Beispiel 18a)] und rührt die Mischung intensiv über Nacht bei Raumtemperatur. Man trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan / 1 - 10 % Ethanol. Man erhält 8,02 g der Titelverbindung als zähes Öl.

Elementaranalyse:

ber. C 53,01 H 5,02 F 23,19 N 5,26  
gef. C 53,30 H 5,39 F 23,01 N 5,40

c) 1-[1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor-3-oxa]-undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Eine Lösung von 7 g (6,57 mmol) 1,4,7-Tris(Benzyloxycarbonyl)-10-[1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor-3-oxa]-undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in 100 ml Isopropylalkohol versetzt man mit 0,7 g Palladium auf Kohle (10 %ig) und schüttelt 3 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre. Man filtriert vom Katalysator und dampft die Lösung im Vakuum ein. Man erhält 4,20 g der Titelverbindung als glasigen Schaum.

Elementaranalyse:

ber. C 41,70 H 5,32 F 37,28 N 8,46

gef. C 41,61 H 5,57 F 37,10 N 8,59

d) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[1-(1,2-dihydroxy-ethyl)-3-oxa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor]undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Man löst 3,36 g (24,15 mmol) Bromessigsäure in 50 ml Wasser und versetzt mit 6N Natronlauge bis pH7. Bei 40 °C tropft man unter Rühren gleichzeitig eine Lösung von 4 g (6,04 mmol) 1-[1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor-3-oxa]-undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in 20 ml Isopropylalkohol, und soviel 6N Natronlauge zu, daß der pH bei 9-10 gehalten wird. Anschließend versetzt man mit halbkonzentrierter Salzsäure bis zu einem pH 1 und rührt weitere 3 Stunden bei 60 °C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und extrahiert die Lösung mehrmals mit n-Butanol. Der organische Extrakt wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an RP-18 mit einem Gradienten aus Wasser / n-Butanol / Acetonitril gereinigt. Man erhält 3,85 g der Titelverbindung als gelbes Öl mit einem Wassergehalt von 3,9 %.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber. C 39,20 H 4,68 F 31,00 N 7,03

gef. C 39,08 H 4,98 F 30,72 N 7,29



- e) Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[1-(1,2-dihydroxy-ethyl)-3-oxa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor]undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 Man versetzt eine Mischung aus 1,59 g (2 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[1-(1,2-dihydroxy-ethyl)-3-oxa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridecafluor]undecan-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 25 ml Wasser und 15 ml Ethanol mit 363 mg (1 mmol) Gadoliniumoxid und erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Man  
10 filtriert die heiße Lösung, dampft im Vakuum ein und erhält 1,85 g der Titelverbindung als glasigen festen Stoff mit einem Wassergehalt von 4,2 %.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber. C 32,84 H 3,60 F 25,98 Gd 16,54 N 5,89

15 gef. C 32,53 H 3,71 F 25,72 Gd 16,39 N 5,93

### Beispiel 19

20 Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{2-hydroxy-4-oxa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)]-phenyl}-but-1-yl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

a) 1-Hydroxy-4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)-benzol

25 5 g (45,41 mmol) Hydrochinon werden mit 100 ml Aceton versetzt und unter Rühren nacheinander mit 13,8 g Kaliumcarbonat und 14,04 g (22,7 mmol) 1-p-Toluolsulfonyloxy-1H,1H,2H,2H-perfluordec-1-yl [s. Beispiel 7a)] versetzt. Man erhitzt 6 Stunden unter Rückfluß, engt dann im Vakuum weitgehend ein, verdünnt  
30 mit 200 ml Wasser, stellt mit Zitronensäure auf pH3 und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 5 - 30 % Ethylacetat gereinigt. Man erhält 8,20 g der gewünschten Titelverbindung als zähes Öl.

## Elementaranalyse:

ber. C 34,55 H 1,63 F 58,07

gef. C 34,31 H 1,79 F 58,01

5

## b) 1-(3,4-Epoxy-1-oxa-but-1-yl)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)-benzol

10 Eine Mischung aus 8 g (14,38 mmol) 1-Hydroxy-4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)-benzol, 0,4 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, 1,60 g (17,26 mmol) Epichlorhydrin, 150 ml Dichlormethan und 30 ml 50 %ige Natronlauge wird 30 Minuten im Eisbad, dann 5 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Man trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet

15 über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 5 - 30 % Ethylacetat und erhält 6,60 g der Titelverbindung als zähes Öl.

## Elementaranalyse:

20 ber. C 37,27 H 2,41 F 52,75

gef. C 37,10 H 2,66 F 52,80

## c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{2-hydroxy-4-oxa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)]-phenyl}-but-1-yl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25

Zu einer Lösung von 3,46 g (10 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 2,5 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser gibt man eine Lösung von 6,12 g (10 mmol) 1-(3,4-Epoxy-1-oxa-but-1-yl)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)-benzol in 25 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 24 Stunden

30 unter Rückfluß, dampft dann im Vakuum weitgehend ein, löst den Rückstand in 100 ml Wasser, stellt mit 6N Salzsäure auf pH 3 und extrahiert mehrmals mit n-Butanol. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an RP-18 mit einem Gradienten aus Wasser/

n-Butanol/ Acetonitril gereinigt. Man erhält 6,71 g der Titelverbindung als viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber. C 41,35 H 4,10 F 33,69 N 5,84

5 gef. C 41,58 H 4,38 F 33,50 N 5,91

d) Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{2-hydroxy-4-oxa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)]-phenyl}-but-1-yl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10

Man versetzt eine Mischung von 4,79 g (5 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{2-hydroxy-4-oxa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oxa-perfluorundec-1-yl)]-phenyl}-but-1-yl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 50 ml Wasser und 30 ml Ethanol mit 906 mg (2,5 mmol) Gadoliniumoxid und erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Man 15 filtert die heiße Lösung und dampft im Vakuum ein. Man erhält 5,50 g der Titelverbindung als glasigen festen Stoff mit einem Wassergehalt von 4,9 %.

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber. C 35,62 H 3,26 F 29,02 Gd 14,13 N 5,03

gef. C 35,40 H 3,50 F 28,81 Gd 14,01 N 5,18

20

## Beispiel 20

Gadoliniumkomplex, Dinatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(1-carboxy)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

25

a) N-t-Butoxycarbonyl-serin-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ether-benzylester

In eine Lösung von 2,953 g (10 mmol) N-t-Butyloxycarbonyl-serinbenzylester (Kaufware Bachem) in 30 ml trockenem Dimethylformamid werden 300 mg (10 mmol) Natriumhydrid (80 % in Öl) anteilweise gegeben. Nach erfolgter Auf- 30 lösung versetzt man mit 6,072 g (10 mmol) des unter 7a) hergestellten Tosylats. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gießt man in 500 ml Eiswasser,

nimmt das Produkt in Dichlormethan auf, wäscht die organische Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan mit steigendem Methanolzusatz.  
5 Die Titelverbindung wird als Sirup erhalten.  
Ausbeute: 5,902 g (79,6 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.: C 40,50 H 3,26 F 43,56 N 1,89

10 gef.: C 40,64 H 3,37 F 43,49 N 1,83

b) Serin-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ether-benzylester (als Salz der Trifluoressigsäure)

15 In 50 ml eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan im Verhältnis 2:1 werden 7,414 g (10 mmol) des unter 20a) hergestellten N-geschützten Verbindung gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockne ein und entfernt Reste von Trifluoressigsäure durch Kodestillation mit  
20 Ethanol. Die Titelverbindung wird als Salz der Trifluoressigsäure isoliert.  
Ausbeute: 7,418 g (98,2 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.: C 34,98 H 2,27 F 50,30 N 1,85

25 gef.: C 34,89 H 2,31 F 50,39 N 1,80

c) 3,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-6-[(1-benzyloxycarbonyl)-  
1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-  
30 di(t-butyl)-ester

In ein Gemisch aus 10 ml Acetonitril und 20 ml Phosphatpuffer von pH-Wert 8,0 werden 3,777 g (5 mmol) des unter 20b) hergestellten Amin-Trifluoracetates und 3,523 g (10 mmol) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-2-(bromethyl)-amin  
35 gegeben und 2 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Dann trennt man die

Pufferphase ab, extrahiert sie mit 10 ml Acetonitril und gibt dieses zur organischen Phase. Nach Zugabe von 20 ml frischem Puffer rührt man noch 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, engt sie ein und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Phosphatpuffer (pH 8,0) und 100 ml Essigester. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient Dichlormethan mit steigendem Zusatz von Methanol. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,162 g (53,4 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 48,69 H 5,62 F 27,28 N 3,55

gef.: C 48,82 H 5,72 F 27,37 N 3,50

d) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(1-carboxy)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

In eine Mischung von 25 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan im Verhältnis 2:1 werden 5,920 g (5 mmol) der unter 20c) hergestellten Verbindung gegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt dann zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 100 ml 3 N Salzsäure auf, erhitzt 3 Stunden unter Rückfluß, engt dann im Vakuum zur Trockne ein und nimmt in 160 ml eines Gemisches aus Wasser, Ethanol und Chloroform (10:5:1) auf. Die Lösung wird durch Zugabe von Ionenaustauscher IRA 67 (OH<sup>-</sup>-Form) auf einen konstanten pH-Wert (etwa 3) eingestellt. Man saugt rasch ab, engt ein und erhält die Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 3,080 g (71,3 % d. Th.)

Wassergehalt: 11,3 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 34,53 H 3,25 F 37,15 N 4,83

gef.: C 34,41 H 3,32 F 37,29 N 4,90

e) Gadoliniumkomplex, Dinatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(1-carboxy)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

5 In einem Gemisch aus 60 ml destilliertem Wasser und 30 ml Ethanol werden 2,941 g (3,0 mmol, berechnet auf 11,3 % Wassergehalt) der unter 20d) hergestellten Säure gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bis zur Lösung gerührt. Man stellt dann den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von  
10 Natrionlauge auf 7,2 ein. Die Lösung wird dann eingeeengt, wobei starkes Schäumen zu beobachten ist. Der Rückstand wird mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasiger Feststoff erhalten.  
Ausbeute: 3,489 g (quantitativ)  
Wassergehalt: 8,2 %.

15

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 28,12 H 2,17 F 30,25 Gd 14,73 N 3,94 Na 4,31

gef.: C 28,25 H 2,26 F 30,40 Gd 14,85 N 3,99 Na 4,38

20

### Beispiel 21

Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-N-{ethyl-2-amino-[carbonylmethyl-amino-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]}-amid  
25

a) 3,6,9-Tris(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-N-{ethyl-2-amino-[carbonylmethyl-amino-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]}-amid

30

In 200 ml eines Gemisches aus Dimethylformamid und Dichlormethan im Verhältnis 4:1 werden 17,87 g (50 mmol) Diethylentriaminpentaessigsäure-bisanhydrid suspeniert und anteilweise unter starkem Rühren mit dem Gemisch aus 3,137 g (5 mmol) [N-(2-Aminoethyl)-N-perfluoroctylsulfonyl]-aminoessigsäure-N-(2-aminoethyl)-amid und 6,50 g (64,2 mmol) Triethylamin versetzt. Man läßt  
35 5 Stunden nachrühren, engt zur Trockne ein, versetzt mit 300 ml Eiswasser und

stellt den pH-Wert des Ansatzes mit 3 N Salzsäure auf etwa 3 ein. Man extrahiert zweimal mit je 200 ml n Butanol, vereinigt die organischen Lösungen und engt sie ein. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 gereinigt. Als Elutionsmittel dienen Wasser und Tetrahydrofuran. Die Titelverbindung wird als

5      glasiger                                      Feststoff                                      erhalten.

Ausbeute: 2,722 g (54,3 % d. Th.)

Wassergehalt: 9,7 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

10      ber.: C 33,54   H 3,52   F 32,21   N 8,38   S 3,20

gef.: C 33,65   H 3,60   F 32,14   N 8,51   S 3,29

b) Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-tri-  
azaundecandisäure-mono-N-{ethyl-2-amino-[carbonylmethyl-amino-(N-ethyl-  
15      N-perfluorooctylsulfonyl))}-amid

In 90 ml eines Gemisches aus destilliertem Wasser und Ethanol (2:1) werden 3,259 g (3 mmol, berechnet auf 9,7 % Wasser) der unter 21a) hergestellten Verbindung gegeben. Unter Rühren werden anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol)  
20      Gadoliniumoxid zugefügt. Man rührt bis zur Lösung, stellt dann durch Zugabe von Natronlauge den pH-Wert der Lösung auf 7,2 ein und engt ein, wobei starkes Schäumen auftritt. Der Rückstand wird mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,861 g (quantitativ)

25      Wassergehalt: 8,4 %

Die Elementaranalyse ist auf wasserfreie Substanz berechnet.

ber.: C 28,53   H 2,65   F 27,40   Gd 13,34   N 7,13   Na 1,95   S 2,72

30      gef.: C 28,61   H 2,68   F 27,48   Gd 13,40   N 7,08   Na 1,99   S 2,76

**Beispiel 22**

Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-  
1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-dioxo-3,6-diaza-9-oxa-  
5 perfluormonodecyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

a) Glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ether-N-(2-aminoethyl)-amid

10 In 80 ml Dichlormethan werden 10,44 g (20 mmol) der Verbindung 2b) gelöst und  
mit 2,30 g (20 mmol) N-Hydroxysuccinimid sowie 4,13 g (20 mmol) Dicyclo-  
hexylcarbodiimid versetzt. Man läßt über Nacht rühren, filtriert vom Dicyclohexyl-  
harnstoff ab und rührt das Filtrat in eine Lösung von 60,1 g (1000 mmol) Ethylen-  
diamin in 100 ml Dichlormethan. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit 1,5 l  
15 Wasser und trennt die organische Phase ab. Man wäscht die Dichlormethanlösung  
mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt zur Trockne ein und reinigt den  
Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein  
Gemisch aus Dichlormethan mit steigendem Isopropanolzusatz.  
Ausbeute: 9,615 g (85,2 % d. Th.)

Elementaranalyse:

20 ber.: C 29,80 H 2,32 F 57,24 N 4,96  
gef.: C 29,96 H 2,37 F 57,12 N 5,01

25 b) Glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ether-N-[ethyl-2-(benzyloxycarbonyl-  
aminomethylcarbonylamino)]-amid

30 In 15 ml Dichlormethan werden 2,092 g (10 mmol) Benzyloxycarbonylglycin  
gelöst und mit 1,151 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid sowie 2,063 g  
(10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man läßt über Nacht rühren, filtriert  
vom Dicyclohexylharnstoff ab und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird an  
Kieselgel durch Säulenchromatographie gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein  
Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Die Titelverbindung wird als glasiger  
Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6,905 g (91,4 % d. Th.)



## Elementaranalyse:

ber.: C 38,16 H 2,94 F 42,75 N 5,56

gef.: C 38,28 H 2,98 F 42,82 N 5,50

5

## c) Glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ether-N-[ethyl-(2-aminomethyl-carboxylamino)-amid

10 In 100 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran und Ethanol im Verhältnis 2:1 werden 3,777 g (5 mmol) der unter 22b) hergestellten Verbindung in Gegenwart von 0,2 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %/C) bis zur Aufnahme von 112 ml Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

15

Ausbeute: 3,097 g (99,7 % d. Th.)

## Elementaranalyse:

ber.: C 30,93 H 2,60 F 51,98 N 6,76

gef.: C 30,87 H 2,64 F 52,11 N 6,82

20

## d) 3,9-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-6-(1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,-11H,11H,-2,7-dioxo-3,6-diaza-9-oxa-perfluornonadecyl)3,6,9-triazaundecandisäure-bis(t-butylester)

25

30 In ein Gemisch aus 10 ml Acetonitril und 20 ml Phosphatpuffer vom pH-Wert 8 werden 3,107 g (5 mmol) des unter 22c) hergestellten Amins und 3,523 g (10 mmol) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-2-(bromomethyl)-amin gegeben und 2 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Dann trennt man die Pufferphase ab, extrahiert sie mit 10 ml Acetonitril und gibt dieses zur organischen Phase. Nach Zugabe von 20 ml frischem Puffer rührt man noch 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, engt sie ein und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Phosphatpuffer (pH 8,0) und 100 ml Essigester. Die

organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Verbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient Dichlormethan mit steigendem Zusatz von Methanol. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,044 g (52,3 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 45,40 H 5,71 F 27,75 N 6,02

gef.: C 45,47 H 5,78 F 27,68 N 6,10

e) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-dioxo-3,6-diaza-9-oxa-perfluormonodecyl)-3,6,9-triazaundecan-disäure

In eine Mischung von 120 ml Trifluoressigsäure / Dichlormethan im Verhältnis 2:1 werden 5,820 g (5 mmol) der unter 22d) hergestellten Verbindung gegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt zur Trockne ein, entfernt Reste von Trifluoressigsäure durch Kodestillation mit Ethanol und nimmt in 240 ml eines Gemisches aus Wasser, Ethanol und Chloroform auf. Die Lösung wird durch Zugabe von Innenaustauscher IRA-67 (OH<sup>-</sup>-Form) auf einen konstant bleibenden pH-Wert (etwa 3) eingestellt. Man saugt rasch ab, engt ein und erhält die Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 3,214 g (68,4 % d. Th.)

Wassergehalt: 10,3 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 35,79 H 3,65 F 34,37 N 7,45

gef.: C 35,90 H 3,72 F 34,31 N 7,51

- f) Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-(1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-dioxo-3,6-diaza-9-oxa-perfluoronadecyl)-3,6,9-triaza-undecandisäure

5 In einem Gemisch aus 60 ml destilliertem Wasser und 30 ml Ethanol werden 3,143 g (3,0 mmol, berechnet auf 10,3 % Wassergehalt<sup>9</sup> der unter 22e) hergestellten Säure gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden  
10 anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bis zur Lösung gerührt. Man stellt dann den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von Natronlauge auf 7,2 ein, engt die Lösung ein, wobei starkes  
Schäumen zu beobachten ist. Der Rückstand wird mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasiger Feststoff erhalten.  
Ausbeute: 3,635 g (quantitativ)  
Wassergehalt: 7,9 %

15

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 30,14 H 2,71 F 28,95 Gd 14,09 N 6,28 Na 2,06

gef.: C 30,21 H 2,78 F 29,03 Gd 14,16 N 6,22 Na 2,11

20

### Beispiel 23

Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-  
25 bis{N-[2-aminoethyl-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-amid}

25

a) N-Ethyl-(2-benzyloxycarbonylamino-ethyl)-perfluorooctylsulfonsäureamid

In 30 ml Dimethylformamid werden 5,272 g (10 mmol) Perfluorooctylsulfonsäure-  
N-ethylamid gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt man mit 330 mg  
30 (11 mmol) Natriumhydrid (80 % in Öl). Nach beendeter Gasentwicklung tropft man die Lösung von 2,093 g (10 mmol) N-Benzyloxycarbonylaziridin dazu und. Man gießt in 300 ml Eiswasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Lösung mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit

Dichlormethan / Methanol chromatographiert. Die Titelverbindung ist ein glasartiger Feststoff.

Ausbeute: 6,149 g (87,3 % d. Th.)

5      Elementaranalyse:

ber.: C 34,10   H 2,43   F 45,85   N 3,98   S 4,55

gef.: C 34,00   H 2,49   F 45,97   N 4,06   S 4,49

10      b) N-Ethyl-N-2-(aminoethyl)-perfluorooctylsulfonamid

In 100 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran und Ethanol im Verhältnis 2:1 werden 3,522 g (5 mmol) der unter 23a) hergestellten Verbindung in Gegenwart von 0,2 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 % /C) bis zur Aufnahme von 112 ml  
15      Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2,814 g (98,7 % d. Th.)

Elementaranalyse:

20      ber.: C 25,27   H 1,94   F 56,64   N 4,91   S 5,62

gef.: C 25,39   H 1,99   F 56,57   N 4,96   S 5,53

25      c) 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis{N-[2-aminoethyl-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-amid}

In 30 ml trockenem Dimethylformamid werden 5,703 g (10 mmol) der unter 23b) hergestellten Verbindung sowie 1,518 g (15 mmol) Triethylamin gelöst und teilweise unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 1,787 g (5 mmol) Diethylen-  
30      triaminpenta-essigsäure-Bisanhydrid versetzt. Man läßt über Nacht rühren, engt dann ein, versetzt mit Wasser, stellt den pH-Wert mit 3N Salzsäure auf etwa 3 ein und extrahiert zweimal mit je 100 ml n Butanol. Die organischen Lösungen werden vereinigt, eingengt und einer Chromatographie an Kieselgel RP-18 unterworfen. Als Elutionsmittel dienen Wasser und Tetrahydrofuran. Die Titelverbindung wird  
35      als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6,172 g (82,4 % d. Th.)

Wassergehalt: 9,8 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 30,47 H 2,76 F 43,12 N 6,55 S 4,28

5 gef.: C 30,59 H 2,81 F 43,00 N 6,61 S 4,33

d) Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-  
bis{N-[2-aminoethyl-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]-amid}

10

In einem Gemisch aus 120 ml destilliertem Wasser, 60 ml Ethanol und 20 ml  
Chloroform werden 6,570 g (4 mmol, berechnet auf 9,8 % Wassergehalt) der  
unter 23c) hergestellten Verbindung gegeben. Unter rühren und Erwärmen auf  
50 °C werden anteilweise 725 mg (82,0 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man  
15 rührt bis zur Lösung, engt dann ein, wobei starkes Schäumen auftritt und  
unterwirft den Rückstand der Kodestillation mit destilliertem Wasser. Die  
Kodestillation wird zweimal wiederholt. Die Titelverbindung wird als glasartiger  
Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7,191 g (quantitativ)

20

Wassergehalt: 8,1 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 27,63 H 2,32 F 39,10 Gd 9,52 N 5,93 S 3,88

25 gef.: C 27,50 H 2,37 F 39,22 Gd 9,61 N 5,85 S 3,95

25

#### Beispiel 24

Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-  
bis{N-<2-aminoethyl-[glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl-ether)-amid]>-  
amid}

30

a) 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis{N-<2-aminoethyl-  
glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl-ether)-amid]>-amid}

35

In 40 ml trockenem Dimethylformamid werden 6,771 g (12 mmol) der unter Beispiel 22a) hergestellten Verbindung sowie 1,821 g (18 mmol) Triethylamin gelöst und anteilweise unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 2,144 g (6 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-Bisanhydrid versetzt. Man läßt über Nacht rühren, engt dann ein, versetzt mit 20 ml Wasser, stellt den pH-Wert auf etwa 3 ein und extrahiert mit 3N Salzsäure zweimal mit je 150 ml Butanol. Die organischen Lösungen werden vereinigt, eingeengt und man unterwirft den Rückstand einer Chromatographie an Kieselgel RP-18. Als Elutionsmittel dienen Wasser und Tetrahydrofuran. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6,989 g (78,4 % d. Th.)

Wassergehalt: 7,1 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 33,95 H 3,05 F 43,47 N 6,60

gef.: C 34,06 H 3,11 F 43,40 N 6,67

b) Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis {N-<2-aminoethyl-[glycolsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl-ether)-amid]}>-amid}

In einem Gemisch aus 100 ml destilliertem Wasser, 50 ml Ethanol und 20 ml Chloroform werden 4,798 g (3 mmol, berechnet auf 7,1 % Wasser) der unter 24a) hergestellten Verbindung gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol) Gadoliniumoxid zugefügt. Man rührt bis zur Lösung, engt dann ein, wobei starkes Schäumen auftritt. Der Rückstand wird mehrfach mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5,285 g (quantitativ)

Wassergehalt: 6,9 %

Die Elementaranalyse ist auf wasserfreie Substanz berechnet.

ber.: C 30,76 H 2,58 F 39,39 Gd 9,59 N 5,98

gef.: C 30,87 H 2,65 F 39,51 Gd 9,69 N 6,11

**Beispiel 25**

5 Gadoliniumkomplex, Natriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

a) N-Benzoyloxycarbonylglycin-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

10 In 70 ml Dichlormethan werden 7,877 g (15 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecylamin (J. Fluor. Chem. 55, 85 (1991)) gelöst und mit 1,726 g (15 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,095 g (15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 3,138 g (15 mmol) N-Benzoyloxycarbonylglycin (Kaufware, Bachem) versetzt. Man läßt über Nacht rühren, filtriert den Dicyclohexylharnstoff ab, engt ein und unterwirft  
15 den Rückstand einer Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dienen Gemische aus Dichlormethan und Ethanol. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8,951 g (91,2 % d. Th.)

20 Elementaranalyse:

ber.: C 36,71 H 2,31 F 49,36 N 4,28

gef.: C 36,87 H 2,39 F 49,51 N 4,37

b) Glycin-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

25 In 150 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran und Ethanol im Verhältnis 2:1 werden 7,594 g (10 mmol) der unter 28a) hergestellten Verbindung gelöst und in Gegenwart von 0,25 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 % / C) bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gut mit  
30 Ethanol nach und engt zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6,21 g (99,3 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 25,37 H 1,60 F 56,84 N 4,93

gef.: C 25,28 H 1,65 F 56,92 N 4,99

c) 3,9-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-6-N-[1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-  
amonocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di(t-butylester)

In ein Gemisch aus 10 ml Acetonitril und 20 ml Phosphatpuffer vom pH-Wert 8,0 werden 2,841 g (5 mmol) des unter 25b) hergestellten Amins und 3,875 g (11 mmol) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-2-(bromethyl)-amin gegeben und 2 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Dann trennt man die Pufferphase ab, extrahiert sie mit 10 ml Acetonitril und gibt dieses zur organischen Phase. Nach Zugabe von 20 ml frischem Puffer rührt man noch 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, engt sie ein und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Phosphatpuffer (pH 8.0) und 100 ml Essigester. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient Dichlormethan mit steigendem Zusatz von Methanol. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4,161 g (78,3 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 45,20 H 5,59 F 30,39 N 5,27

gef.: C 45,35 H 5,67 F 30,47 N 5,34

d) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

In eine Mischung von 100 ml Trifluoressigsäure / Dichlormethan im Verhältnis 2:1 werden 4,783 g (4,5 mmol) der unter 25c) hergestellten Verbindung gegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt dann zur Trockne ein, entfernt Reste von Trifluoressigsäure durch Kodestillation mit Ethanol und nimmt in 160 ml eines Gemisches aus Wasser, Ethanol und Chloroform (10:5:1) auf. Durch Zugabe von Ionenaustauscher IR A-67 (OH<sup>-</sup>-Form) wird ein pH-Wert von



etwa 3 (pH-Konstanz) eingestellt. Man saugt rasch ab, engt ein und erhält die Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 3,007 g (79,7 % d. Th.)

Wassergehalt: 10,9 %

5

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 34,38 H 3,25 F 38,52 N 6,68

gef. C 34,29 H 3,33 F 38,65 N 6,77

10

e) Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-aminocarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

15

In ein Gemisch aus 60 ml destilliertem Wasser und 30 ml Ethanol werden 2,823 g (3,0 mmol, berechnet auf 10,9 % Wassergehalt) der unter Beispiel 25d) hergestellten Säure gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bis zur Lösung gerührt. Dann stellt man den pH-Wert der Lösung

20

durch Zugabe von Natronlauge auf 7,2 ein. Die Lösung wird eingeeengt. Es tritt dabei starkes Schäumen auf. Der Rückstand wird zweimal mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,353 g (quant)

Wassergehalt: 9,2 %

25

Die Elementaranalyse wird auf wasserfreie Substanz berechnet.

ber.: C 28,41 H 2,28 F 31,83 Gd 15,50 N 5,52 Na 2,27

gef.: C 28,51 H 2,33 F 31,76 Gd 15,57 N 5,46 Na 2,35

30

### Beispiel 26

Gadoliniumkomplex, Dinatriumsalz von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-4-[N-1H,1H,2H,2H-perfluordecyloxy)-benzyl]-3,6,9-triaza-undecandisäure

35

a) 3,6,9-Tris-(t-butyloxycarbonylmethyl)-4-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyloxy)-benzyl]-3,6,9-triazaundecandisäure-di(t-butylester)

In 50 ml trockenes Dimethylformamid werden 6,131 g (5 mmol) 3,6,9-Tris  
(t-butyloxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-di(t-butylester), dargestellt nach PCT WO 88/07521 gegeben und anteilweise unter  
Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 150 g (5 mmol) Natriumhydrid (80 % in Öl) versetzt. Nach erfolgter Auflösung versetzt man mit 3,092 g (5 mmol) des  
unter Beispiel 7a) hergestellten Tosylats. Man rührt 12 Stunden bei 40°C. Dann  
gießt man in 500 ml Eiswasser, nimmt das Produkt in Dichlormethan auf, wäscht  
die organische Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt zur  
Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.  
Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan, Isopropanol, Hexan im  
Verhältnis 20:1:5.

Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5,015 g (81,8 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 49,96 H 5,92 F 26,34 N 3,43

gef.: C 50,11 H 6,00 F 26,43 N 3,38

b) 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-4-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyloxy)-benzyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

In 100 ml eines Gemisches aus Trifluoressigsäure und Dichlormethan im Verhältnis  
2:1 werden 3,678 g (3 mmol) der unter Beispiel 26a) hergestellten Verbindung  
gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockne ein und  
entfernt Reste von Trifluoressigsäure durch Kdestillation mit Ethanol. Man nimmt  
den Rückstand in 160 ml eines Gemisches aus Wasser, Ethanol und Chloroform  
(10:5:1) auf. Durch Zugabe von Ionenaustauscher IRA-67 (OH<sup>-</sup>-Form) wird ein  
PH-Wert von etwa 3 (pH-Konstanz) eingestellt. Man saugt rasch ab, engt ein und  
erhält die Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 2,357 g (83,1 % d. Th.)

Wassergehalt: 11,3 %

Die Elementaranalyse ist auf wasserfreie Substanz berechnet.

ber.: C 39,38 H 3,41 F 34,16 N 4,44

gef.: C 39,52 H 3,47 F 34,32 N 4,36

5

c) Gadoliniumkomplex, Dinatriumsalz von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-4-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyloxy)-benzyl]-3,6,9-triaza-undecandisäure

10

In ein Gemisch aus 60 ml destilliertem Wasser und 30 ml Ethanol werden 3,145 g (3,0 mmol, berechnet auf 11,3 % Wassergehalt) der unter Beispiel 26b) hergestellten Säure gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden anteilweise 543,8 mg (1,5 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bis zur Lösung gerührt. Dann stellt man den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von Natronlauge auf 7,2 ein und engt ein. Dabei tritt starkes Schäumen auf. Der Rückstand wird zweimal mit destilliertem Wasser kodestilliert. Die Titelverbindung wird als glasiger Feststoff erhalten.

15

Ausbeute: 3,804 g (quantitativ)

20

Wassergehalt: 9,8 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz bezogen):

ber.: C 32,55 H 2,38 F 28,24 Gd 13,75 N 3,67 Na 4,02

gef.: C 32,44 H 2,43 F 28,30 Gd 13,66 N 3,71 Na 4,10

25

### Beispiel 27

Gadoliniumkomplex von 10-[(perfluorooctyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-carbonylmethyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30

a) 1-Perfluorooctylsulfonyl-piperazin

34,39 g (398,3 mmol) Piperazin, 50 g (99,6 mmol) Perfluorooctylsulfonylfluorid und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin werden 24 Stunden auf 85°C erhitzt. Man

35

gibt 500 ml Wasser zu und extrahiert zweimal mit je 200 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 25:1).

5 Ausbeute: 17,55 g (31 % d. Th.) eines farblosen amorphen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 25,36	H 1,60	F 56,84	N 4,93	S 5,64
gef.:	C 25,15	H 1,80	F 56,65	N 4,81	S 5,70

10

b) 1-(2-Bromacetyl)-4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin

17 g (29,9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a) und 5,1 g (50 mmol) Triethylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Bei -10°C tropft man innerhalb von 30 Minuten 9,1 g (44,9 mmol) Bromacetylbromid zu und rührt 2 Stunden bei 0°C. Man gießt die Lösung in 200 ml 2 N Salzsäure und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20/1).

20

Ausbeute: 18,55 g (90 % d. Th.) eines leicht gelbgefärbten wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

25 ber.:	C 24,40	H 1,46	F 46,86	N 4,06	S 4,65	Br 11,59
gef.:	C 24,22	H 1,60	F 46,75	N 3,97	S 4,48	Br 11,41

30

c) 10-[(perfluorooctyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-carbonylmethyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

35

Zu 17,78 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27b) in 180 ml Methanol gibt man 4,63 g (13,36 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan ( $\equiv$  DO3A) und 18,5 g (133,6 mmol) Kaliumkarbonat. Man kocht 12 Stunden unter Rückfluss. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen

und mit 5 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Man extrahiert 2 mal mit 150 ml n-Butanol. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel= Gradient aus Wasser/n-Butanol/Acetonitril).

Ausbeute: 12,79 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 8,5 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 35,23 H 3,70 F 33,83 N 8,80 S 3,36

gef.: C 35,17 H 3,81 F 33,67 N 8,65 S 3,18

d) Gadoliniumkomplex von 10-[(perfluorooctyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-carbonylmethyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (10,47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27c) werden in einer Mischung aus 50 ml Wasser/20 ml Ethanol gelöst und 1,90 g (5,23 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt 4 Stunden bei 80°C. Die Lösung wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 12,2 g (quantitativ)

Wassergehalt: 5,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 30,33 H 2,91 F 29,13 Gd 14,18 S 2,89

gef.: C 30,39 H 2,81 F 29,02 Gd 14,01 S 2,78

### Beispiel 28

Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin-1-carbonylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

a) 1-(2-Benzoyloxycarbonylamino)-methyl-carbonyl-4-(perfluorooctylsulfonyl)-piperazin

In 80 ml Dichlormethan werden 8,524 g (15 mmol) des unter 27a) hergestellten Piperazinderivates gelöst und mit 1,726 g (15 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,095 g (15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 3,138 g (15 mmol) N-Benzyl-

oxycarbonylglycin (Kaufware, Bachem) versetzt. Man läßt über Nacht rühren, filtriert den Dicyclohexylharnstoff ab, engt ein und unterwirft den Rückstand einer Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dienen Gemische aus Dichlormethan und Ethanol. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.

5 Ausbeute: 10,16 g (89,2 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 34,79 H 2,39 F 42,53 N 5,53 S 4,22

gef.: C 34,60 H 2,43 F 42,65 N 5,66 S 4,17

10

b) 1-(2-Amino)-acetyl-4-(perfluorooctyl)-sulfonyl-piperazin

15 In 150 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran und Ethanol im Verhältnis 2:1 werden 7,594 g (10 mmol) der unter 28a) hergestellten Verbindung gelöst und in Gegenwart von 0,25 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 % / C) bis zur Aufnahme von 224 ml Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol nach und engt zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als amorpher Feststoff erhalten.

20 Ausbeute: 6,21 g (99,3 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 26,89 H 1,93 F 51,65 N 6,72 S 5,13

gef.: C 27,03 H 1,97 F 51,77 N 6,58 S 5,20

25

c) 3,9-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-6-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin-1-carbonylmethyl]-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di(t-butylester)

30 In ein Gemisch aus 10 ml Acetonitril und 20 ml Phosphatpuffer vom pH-Wert 8,0 werden 3,127 g (5 mmol) des unter 28b) hergestellten Amins und 3,875 g (11 mmol) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-2-(bromomethyl)-amin gegeben und 2 Stunden intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Dann trennt man den Puffer ab, extrahiert mit 10 ml Acetonitril und gibt dieses zur organischen Phase. Nach Zu-

35 gabe von 20 ml frischem Puffer rührt man noch 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, engt sie ein und verteilt den Rückstand

zwischen 100 ml Phosphatpuffer (pH 8.0) und 100 ml Essigester. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient Dichlormethan mit steigendem Zusatz von Methanol. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4,481 g (76,3 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,71	H 5,42	F 27,99	N 4,85	S 2,78
gef.:	C 43,84	H 5,47	F 28,10	N 5,00	S 2,69

d) 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(4-perfluorooctyl-sulfonyl)-piperazin-1-yl-carbonylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

In eine Mischung von 100 ml Trifluoressigsäure / Dichlormethan im Verhältnis 2:1 werden 5,193 g (4,5 mmol) der unter 28c) hergestellten Verbindung gegeben. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt dann zur Trockne ein, entfernt Reste von Trifluoressigsäure durch Kodestillation mit Ethanol und nimmt in 160 ml eines Gemisches aus Wasser, Ethanol und Chloroform (10:5:1) auf. Durch Zugabe von Ionenaustauscher IRA-67 (OH<sup>-</sup>-Form) wird ein pH-Wert von etwa 3 (pH-Konstanz) eingestellt. Man saugt rasch ab, engt ein und erhält die Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 3,718 g (79,2 % d. Th.)

Wassergehalt: 10,9 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,59	H 3,25	F 34,74	N 6,03	S 3,45
gef.:	C 33,69	H 3,36	F 34,82	N 6,10	S 3,38

e) Gadoliniumkomplex, Mononatriumsalz von 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin-1-carbonylmethyl]-3,6,9-triazaundecandisäure

In ein Gemisch aus 60 ml destilliertem Wasser und 30 ml Ethanol werden 3,13 g (3,0 mmol, berechnet auf 10,9 % Wassergehalt) der unter Beispiel 28d) hergestellten Säure gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden  
5 Zugabe wird bis zur Lösung gerührt. Dann stellt man den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von Natronlauge auf 7,2 ein und engt ein. Dabei tritt starkes Schäumen auf. Der Rückstand wird zweimal mit destilliertem Wasser kdestilliert. Die Titelverbindung wird als glasiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,678 g (quantitativ)

10 Wassergehalt: 9,2%

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 28,24 H 2,37 F 29,21 Gd 14,22 N 5,07 Na 2,08 S 2,90

15 gef.: C 28,36 H 2,41 F 29,14 Gd 14,30 N 5,15 Na 2,12 S 2,83

### Beispiel 29

20 Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

a) 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

25 In 30 ml trockenem Dimethylformamid werden 5,683 g (10 mmol) der unter 27a) hergestellten Verbindung sowie 1,518 g (15 mmol) Triethylamin gelöst und teilweise unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 1,787 g (5 mmol) Diethylen-triaminpenta-essigsäure-Bisanhydrid versetzt. Man läßt über Nacht rühren, engt  
30 dann ein, versetzt mit Wasser, stellt den pH-Wert mit 3N Salzsäure auf etwa 3 ein und extrahiert zweimal mit je 100 ml n Butanol. Die organischen Lösungen werden vereinigt, eingengt und einer Chromatographie an Kieselgel RP-18 unterworfen. Als Elutionsmittel dienen Wasser und Tetrahydrofuran. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

35 Ausbeute: 6,741 g (81,4 % d. Th.)



Wassergehalt: 9,8 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 30,55 H 2,50 F 43,24 N 6,56 S 4,29

gef.: C 30,67 H 2,55 F 43,33 N 6,49 S 4,21

b) Gadoliniumkomplex von 3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-bis[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In einem Gemisch aus 120 ml destilliertem Wasser, 60 ml Ethanol und 20 ml Chloroform werden 6,570 g (4 mmol, berechnet auf 9,8 % Wassergehalt) der unter 23c) hergestellten Verbindung gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 50 °C werden anteilweise 725 mg (82,0 mmol) Gadoliniumoxid zugegeben. Man rührt bis zur Lösung, engt dann ein, wobei starkes Schäumen auftritt und unterwirft den Rückstand der Kodestillation mit destilliertem Wasser. Die Kodestillation wird zweimal wiederholt. Die Titelverbindung wird als glasartiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7,191 g (quantitativ)

Wassergehalt: 8,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 27,69 H 2,08 F 39,19 Gd 9,54 N 5,95 S 3,89

gef.: C 27,83 H 2,15 F 39,10 Gd 6,91 N 6,03 S 3,88

### Beispiel 30

a) 11-[N-Ethyl-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]undecansäurebenzylester

20 g (37,94 mmol) N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonamid und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60 °C 26,96 g (75,87 mmol) 11-Bromundecansäurebenzylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60 °C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton = 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.

Ausbeute: 26,46 g (87 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Pulvers.

Elementaranalyse:

5

ber.	C 41,95	H 4,02	N 1,75	F 40,29	S 4,00
gef.	C 41,78	H 4,17	N 1,68	F 40,12	S 3,88

b) 11-[N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoundecansäure

10

20 g (24,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30 a) werden in 300 ml Isopronanol / 200 ml Dichlormethan gelöst und 3 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether/Hexan umkristallisiert.

15

Ausbeute: 16,69 g (94 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 35,45	H 3,68	N 1,97	F 45,39	S 4,51
gef.	C 35,31	H 3,81	N 1,85	F 45,25	S 4,42

20

c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-16-aza-16-(perfluorooctylsulfonyl-octadecyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25

12,16 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30b) und 1,97 g (18,79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0 °C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt 5,19 g (51,27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden

30

10,78 g (18,79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml

5 Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18 / Laufmittel: Gradient aus Wasser/N-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 16,82 g (71 % der Theorie) eines farblosen, glasigen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,6 %

10

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 36,02	H 4,30	F 25,49	Gd 12,41	N 6,63	S 2,53
gef.	C 35,87	H 4,45	F 25,28	Gd 12,29	N 6,50	S 2,41

15 d) 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-16-aza-16-(perfluorooctylsulfonyl-octadecyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15

11,1 g (8,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30 c) werden in einer Mischung aus 100 ml Wasser/100 ml Ethanol gelöst und 1,73 g (13,71 mmol) Oxalsäure-Dihydrat zugesetzt. Man erhitzt 8 Stunden auf 80 °C. Es wird auf 0 °C abgekühlt und vom ausgefallenen Gadoliniumoxalat abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand an RP-18 gereinigt (RP-18 / Laufmittel: Gradient aus Wasser/i-Propanol/Acetonitril).

20

Ausbeute: 9,80 g (92 % der Theorie) eines glasigen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,5 %

25

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 41,01	H 5,16	F 29,02	N 7,55	S 2,88
gef.	C 40,87	H 5,31	F 28,85	N 7,40	S 2,73

30

e) Ytterbium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-16-aza-16-(perfluorooctylsulfonyl-octadecyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 Zu 5,64 g (5,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30 d) in 100 ml Wasser/50 ml Ethanol gibt man 1,33 g (2,53 mmol) Ytterbiumcarbonat und rührt 3 Stunden bei 80 °C.

Die Lösung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

10

Ausbeute: 7,08 g (quantitativ) eines glasigen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 35,58	H 4,24	F 25,17	N 6,55	S 2,50	Yb 13,49
gef.	C 35,43	H 4,37	F 25,05	N 6,48	S 2,39	Yb 13,35

15 f) Dysprosium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-16-aza-16-(perfluorooctylsulfonyl-octadecyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 Zu 5,64 g (5,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30 d) in 100 ml Wasser/50 ml Ethanol gibt man 0,95 g (2,53 mmol) Dysprosiumoxid und rührt 3 Stunden bei 80 °C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 7,10 g (quantitativ) eines farblosen glasigen Feststoffs.

25

Wassergehalt: 9,1 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 35,87	H 4,28	F 25,38	N 6,60	S 2,52	Dy 12,77
gef.	C 35,69	H 4,39	F 25,18	N 6,49	S 2,43	Dy 12,70

30

**Beispiel 31**

a) 11,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-Tridecafluor-3-oxaundecansäure-tert.-butylester

5

10

Zu einer Mischung aus 27,57 g (75.73 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluoroctan-1-ol und 2,57 g (7.57 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml 60 % wäss. Kalilauge/200 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0 °C 19.51 g (100.0 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt eine Stunde bei 0 °C, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase 2 mal mit 50 ml Toluol. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan).

15

Ausbeute 28.97 g (80 % der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.16	H 3.16	F 51.64
gef.:	C 35.08	H 3.20	F 51.70

20

b) 11,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-Tridecafluor-3-oxaundecansäure

25

25.29 g (52.88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Hexan/Diethylether um.

30

Ausbeute 20.54 g (92 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 28.45	H 1.67	F 58.51
gef.:	C 28.36	H 1.60	F 58.62

35

- c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,15-tridecafluor-pentadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 7.21 g (17.09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31b und 1.97 g (18.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C gibt man 3.88 g (18.79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0 °C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt  
10 5.19 g (51.27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10.78 g (18.79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml  
15 Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute 12,68 g (71 % der Theorie) eines farblosen glasigen Feststoffes.  
20 Wassergehalt: 6,4 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33.16	H 3.61	F 25.26	Gd 16.08	N 7.16
gef.:	C 32.85	H 3.84	F 25.01	Gd 15.87	N 7.03

25

### Beispiel 32

- a) 15,15,15,14,14,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8-7,7-Henicosafuor-3-oxapentadecansäure-tert.-butylester  
30

Zu einer Mischung aus 42.72 g (75.73 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluoroctan-1-ol und 2,57 g (7.57 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml 60 % wäss. Kalilauge/200 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0 °C 19.51 g (100.0  
35 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt eine Stunde bei 0 °C, trennt

die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase 2 mal mit 50 ml Toluol. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan).

Ausbeute 42.12 g (82 % der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 31.87	H 2.23	F 58.82
gef.:	C 31.73	H 2.20	F 58.90

b) 15,15,15,14,14,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-Henicosafuor-3-oxapentadecansäure-tert.-butylester

35.87 g (52.88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Hexan/Diethylether um.

Ausbeute 30.60 g (93 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 27.03	H 1.13	F 64.12
gef.:	C 26.91	H 1.20	F 64.02

c) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,19-henicosafuor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,63 g (17.09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32b und 1.97 g (18.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C gibt man 3.88 g (18.79

mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0 °C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt 5.19 g (51.27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10.78 g (18.79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1.4.7-tris(carboxymethyl)-1.4.7.10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute 14,73 g (69 % der Theorie) eines farblosen glasigen Feststoffes.  
Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31.61	H 2.99	F 33.87	Gd 13.35	N 5.95
gef.:	C 31.49	H 3.15	F 33.68	Gd 13.21	N 6.01

### Beispiel 33

a) N-(2-Brompropionyl)glycin-benzylester

Zu 100 g (296,4 mmol) Glycinbenzylester-p-Toluolsulfonsäuresalz und 33,0 g (326,1 mmol) Triethylamin in 400 ml Methylenchlorid tropft man bei 0 °C 55,9 g (326,1 mmol) 2-Brompropionsäurechlorid zu. Man läßt die Temperatur nicht über 5 °C kommen. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend

2 Stunden bei Raumtemperatur. Man setzt 500 ml Eiswasser zu und stellt die Wasserphase mit 10 % aqu. Salzsäure auf pH 2. Die organische Phase wird abgetrennt, je einmal mit

300 ml 5 % aqu. Sodalösung und 400 ml Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 68,51 g (75 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers



Schmelzpunkt: 69-70°C

Elementaranalyse:

ber.: C 48,02 H 4,70 N 4,67 Br 26,62  
 5 gef.: C 47,91 H 4,82 N 4,51 Br 26,47

b) 1-[4-(Benzyloxycarbonyl)-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraaza-  
 cyclododecan

10 Zu 55,8 g (324,4 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, gelöst in 600 ml  
 Chloroform, gibt man 50 g (162,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) zu  
 rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 500 ml Wasser zu, trennt die  
 organische Phase ab und wäscht sie noch jeweils 2 mal mit 400 ml Wasser. Man  
 15 trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zu  
 Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:  
 Chloroform/Methanol/aqu. 25 % Ammoniak = 10/5/1).  
 Ausbeute. 40,0 g [63 % d. Th.bezogen auf eingesetztes 1a)] eines leicht gelblichen  
 zähen Öls.

20 Elementaranalyse:

ber.: C 61,36 H 8,50 N 17,89  
 gef.: C 61,54 H 8,68 N 17,68

25 c) 10-[4-(Benzyloxycarbonyl)-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7-tris(tert.-  
 butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Natriumbromid-  
 Komplex)

30 Zu 20 g (51,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) und 17,91 g (169 mmol)  
 Natriumcarbonat in 300 ml Acetonitril gibt man 33 g (169 mmol) Bromessigsäure-  
 tert.-butylester zu und rührt 24 Stunden bei 60 °C. Man kühlt auf 0 °C ab, filtriert  
 von den Salzen ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird an  
 Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Ethanol: 15/1). Die  
 35 das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft und der Rückstand an  
 Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 34,62 g (81 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Schmelzpunkt: 116 - 117 °C

Elementaranalyse:

5	ber.:	C 54,54	H 7,59	N 8,37	Na 2,74	Br 9,56
	gef.:	C 54,70	H 7,65	N 8,24	Na 2,60	Br 9,37

- 10 d) 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7-tris(tert.-butoxy carbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Natriumbromid-Komplex)

30 g (35,85 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c werden in 500 ml Isopropanol gelöst und 3 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) hinzugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das

15 Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 22,75 g (85 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Schmelzpunkt: 225 °C (Zers.)

20 Elementaranalyse:

	ber.:	C 49,86	H 7,69	N 9,38	Na 3,07	Br 10,71
	gef.:	C 49,75	H 7,81	N 9,25	Na 2,94	Br 10,58

- 25 e) 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-{4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (13,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33 d und 7,61 g (13,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 °C gibt man 3,97 g (16,07 mmol) N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) zu, rührt 3 Stunden bei 0 °C, anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit

30 10 %iger wässriger Natronlauge auf pH 3.2 eingestellt. Zur Reinigung wird an RP-18 chromatographiert (Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran).

Ausbeute 9,67 g (63 % der Theorie) eines hygroskopischen Feststoffes.  
Wassergehalt: 10,5 %

5 Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.30	H 3.93	N 9.56	F 31.49	S 3.13
gef.:	C 36.14	H 3.98	N 9.40	F 31.67	S 3.02

10 f) Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-{4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin-1-yl}-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 5 g (4.87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33 e werden in 60 ml Wasser gelöst und 0.883 g (2.44 mmol) Gadolinium-oxid zugegeben. Man rührt 3 Stunden bei 90 °C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute 6,47 g (quantitativ) eines voluminösen amorphen Pulvers..  
Wassergehalt: 11,3 %

20

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31.56	H 3.16	N 8.31	F 27.37	S 2.72	Gd 13.33
gef.:	C 31.37	H 3.35	N 8.18	F 27.19	S 2.92	Gd 13.05

25

### Beispiel 34

a) 4-Perfluorooctansulfonylpiperazin-1-ylpentandiamsäure

30 Zu einer Suspension von 11.41 g (100.0 mmol) Glutarsäureanhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man unter kräftigem Rühren bei 0 °C eine Lösung von 10.62 g (105.0 mmol) Triethylamin und 59.67 g (105.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a) in 50 ml Tetrahydrofuran und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Man säuert das Reaktionsgemisch mit 100 ml 2N HCL  
35 an und extrahiert 3 mal mit 100 ml Tetrahydrofuran. Die vereinigten organischen

Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus 2-Propanol/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute 52.30 g (73 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Feststoffes.

5

Elementaranalyse:

ber.: C 29.92 H 2.22 N 4.11 F 47.33 S 4.70

gef.: C 29.90 H 2.18 N 4.07 F 47.42 S 4.79

- 10 b) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluorooctyl}-piperazin-1-yl]-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 11.66 g (17.09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 34a und 1.97 g (18.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C gibt man 3.88 g (18.79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0 °C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt 20 5.19 g (51.27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10.78 g (18.79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml 25 Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18/Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute 16,7 g (73 % der Theorie) eines farblosen glasigen Feststoffes.  
Wassergehalt: 7,5 %

30

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32.99 H 3.50 F 26.09 Gd 12.70 N 7.92 S 2.59

gef.: C 32.75 H 3.68 F 25.88 Gd 12.55 N 7.84 S 2.63

35

**Beispiel 35****a) N-Benzylperfluorooctansulfonamid**

5 Zu einer Mischung von 10.62 g (105.0 mmol) Triethylamin und 10.72 g  
(100.0 mmol) Benzylamin tropft man bei 80°C unter kräftigem Rühren 50.21 g  
(100.0 mmol) Perfluorooctansulfonylfluorid. Man rührt 2 Tage bei 80°C, versetzt  
das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit Ethylacetat. Die  
10 vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert  
und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:  
Dichlormethan/Methanol = 4/1).  
Ausbeute: 45.96 g (78% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

**Elementaranalyse:**

15 ber.: C 30.57, H 1.37, N 2.38, S 5.44, F 54.81  
gef.: C 30.49 H 1.30, N 2.42, S 5.50, F 54.90

**b) N-Benzyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure-t.-butylester**

22,4 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35 a und 15.73 g (113,8  
20 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g  
(75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei  
60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur  
Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:  
Hexan/Dichlormethan/Aceton = 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen  
25 Fraktionen kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.  
Ausbeute: 24,02 g (90% d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

**Elementaranalyse:**

30 ber.: C 35.86, H 2.58, N 1.99, S 4.56, F 45.91  
gef.: C 35.67 H 2.71, N 2.13, S 4.45, F 45.83

**c) N-Benzyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure**

20 g (28,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35 b werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

5 Ausbeute: 17,48 g (95% d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 31,54, H 1.56, N 2.16, S 4.95, F 49.89

gef.: C 31.38 H 1.70, N 2.05, S 4.87, F 49.71

10 d) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-8-phenyl-octyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 11,06 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35 c und 1,97 g (18.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C ab und gibt 5.19 g (51,27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10,78 g (18.79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

25 Ausbeute: 16,49 g (75% d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes

30 Wassergehalt: 6,5%

Elementaranalyse:

ber.: C 33,95, H 3,18, N 6.99, S 2.67, F 26,85 Gd 13.07

gef.: C 33,81 H 3,24, N 6.82, S 2.54, F 26,64 Gd 12.91

**Beispiel 36****a) N-Decylperfluorooctansulfonamid**

5

Zu einer Mischung von 10.62 g (105.0 mmol) Triethylamin und 15.73 g (100.0 mmol) Decylamin tropft man bei 80°C unter kräftigem Rühren 50.21 g (100.0 mmol) Perfluorooctansulfonylfluorid. Man rührt 2 Tage bei 80°C, versetzt das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1).

10

Ausbeute: 43,48 g (68% d. Th.) einer farblosen viskosen Flüssigkeit

15

**Elementaranalyse:**

ber.: C 33.81, H 3.47, N 2.19, S 5.02, F 50.51

gef.: C 33,71 H 3.39, N 2.15, S 4.93, F 50.31

**b) N-Decyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure-t.-butylester**

20

24,26 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36 a und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g (75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton = 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.

25

Ausbeute: 24,87 g (87% d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

30

**Elementaranalyse:**

ber.: C 38,25, H 4,28, N 1,86, S 4.26, F 42,86

gef.: C 38,09 H 4,41, N 1,74, S 4.10, F 42,67

35

**c) N-Decyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure**

20 g (26,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36 b werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 17,22 g (93% d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 34,44, H 3,47, N 2,01, S 4,61 F 46,31

gef.: C 34,28 H 3,30, N 1,95, S 4,65 F 46,28

d) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-heptadecyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

11,92 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36 c und 1,97 g (18,79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C ab und gibt 5,19 g (51,27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10,78 g (18,79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 16,76 g (71% d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 6,5%

Elementaranalyse:

ber.: C 35,46, H 4,18, N 6,71, S 2,51 F 25,77 Gd 12,55

gef.: C 35,28 H 4,33, N 6,80, S 2,51 F 25,65 Gd 12,41



**Beispiel 37****a) N-Hexylperfluorooctansulfonamid**

5 Zu einer Mischung von 10,62 g (105.0 mmol) Triethylamin und 10,12 g (100.0 mmol) Benzylamin tropft man bei 80°C unter kräftigem Rühren 50.21 g (100.0 mmol) Perfluorooctansulfonylfluorid. Man rührt 2 Tage bei 80°C, versetzt das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert  
10 und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1).

Ausbeute: 45.50 g (78% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit

**Elementaranalyse:**

15 ber.: C 28,83, H 2,42, N 2,40, S 5,50, F 55,37  
gef.: C 28,29 H 2,39, N 2,44, S 5,55, F 55,50

**b) N-Hexyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure-t.-butylester**

20 22,13 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37 a und 15.73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g (75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur  
25 Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton = 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.  
Ausbeute: 23,02 g (87% d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

**Elementaranalyse:**

30 ber.: C 34,44, H 3,47, N 2,01, S 4,60, F 46,31  
gef.: C 34,31 H 3,61, N 1,97, S 4,65, F 46,25

**c) N-Hexyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-aminoessigsäure**

20 g (28,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37 b werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 16,74 g (91% d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 29,96, H 2,51, N 2,18, S 5,00, F 50,36

gef.: C 29,87, H 2,70, N 2,05, S 4,84, F 50,17

d) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-tridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,96 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37 c und 1,97 g (18,79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C ab und gibt 5,19 g (51,27 mmol) Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10,78 g (18,79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).

Ausbeute: 16,46 g (75% d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes

Wassergehalt: 6,8%

Elementaranalyse:

ber.: C 33,11, H 3,70, N 7,02, S 2,68, F 26,98 Gd 13,14

gef.: C 33,01, H 3,84, N 6,95, S 2,57, F 26,85 Gd 13,03

**Beispiel 38**

## 5      a) 11-[N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino]-hexansäurebenzylester

20 g (37,94 mmol) N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonylamid und 15.73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 21,64 g (75,87 mmol) 6-Bromhexansäurebenzylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton = 10/10/1). Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um. Ausbeute: 25,26 g (91% d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

15

**Elementaranalyse:**

ber.: C 37,77,    H 3,03,    N 1,91,    S 4,38,    F 44,15  
gef.: C 37,61    H 3,18,    N 1,84,    S 4,27,    F 44,01

20

## b) 11-[N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino]-hexansäure

20 g (27,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38 b werden in 300 ml Isopropanol/200 ml Dichlormethan gelöst und 3 g Palladiumkatalysator (10% Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 16,13 g (92% d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

30

**Elementaranalyse:**

ber.: C 29,96,    H 2,51,    N 2,18,    S 5,00,    F 50,36  
gef.: C 29,81    H 2,70,    N 2,09,    S 4,93,    F 50,14

35

d) Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluorooctylsulfonyl)-tridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 10,96 g (17,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38 b und 1,97 g (18,79 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in einer Mischung aus 50 ml Dimethylformamid/50 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C gibt man 3,88 g (18,79 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 1 Stunde bei 0°C, anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt erneut auf 0°C ab und gibt 5,19 g (51,27 mmol) 10 Triethylamin/50 ml 2-Propanol zu. Anschließend werden 10,78 g (18,79 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) gelöst in 50 ml Wasser zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur 15 Trockne ein, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/100 ml Chloroform auf und filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und durch RP-Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser/n-Propanol/Acetonitril).  
Ausbeute: 15,0 g (69% d. Th.) eines farblosen glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 5,9%

20

Elementaranalyse:

ber.: C 33,11,	H 3,70,	N 7,02,	S 2,68,	F 26,98	Gd 13,14
gef.: C 33,01	H 3,83,	N 6,91,	S 2,49,	F 26,83	Gd 13,05

25

### Beispiel 39

#### Bluteliminationskinetik von Kontrastmitteln

30

Die Blut-Eliminationskinetik von Kontrastmitteln wurde an Ratten (Han. Wistar, Schering SPF,  $\approx$  250 g Körpergewicht) untersucht. Hierfür wurde nach einmaliger intravenöser Applikation (via einer Caudalvene) der Substanzen (Dosis: 50 - 100  $\mu$ mol Me pro kg Körpergewicht) die Substanzkonzentration im Blut (basierend auf dem Gd- bzw. Dy-Gehalt) über einen Zeitraum bis zu 300 Minuten p. i. mittels 35 ICP-AES bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter: Verteilungsvolumen (Vss), Gesamtclearance (CL<sub>tot</sub>) und Eliminationshalbwertszeit (t $\beta$ ) wurden mit

5 einem speziellen Computerprogramm (TOPFIT 2.0; Thomae, Schering, Gödecke) berechnet, wobei ein Ein- bzw. Zwei-Kompartiment-Distributionsmodell zu Grunde gelegt wurde.

10 Im Vergleich zu Dy-DTPA (dem Dysprosium-Analogon von Magnevist®) zeigten die erfindungsgemäßen Fluorverbindungen (z. B. Beispiel 1c) eine deutlich langsamere Elimination aus dem Blut und außerdem ein kleineres Verteilungsvolumen (siehe auch Abbildung 1 und Tabelle 1).

15 Es ist festzustellen, daß diese Verbindungen überraschenderweise eine verlängerte Retention im Blutraum haben und daher als "blood pool Kontrastmittel" - z. B. zur Darstellung von Blutgefäßen mit geeigneten Techniken - auch in relativ kleinen Dosierungen von  $\leq 50 \mu\text{mol Gd pro kg Körpergewicht}$  geeignet sind.

**Abbildung 1:**

20 Elimination aus dem Blut (in % der injizierten Dosis) von Dy-DTPA (Dosis:  $100 \mu\text{mol Dy pro kg Körpergewicht}$ ,  $n=3$ ) und von der erfindungsgemäßen Fluorverbindung des Beispiels 1c (Dosis:  $50 \mu\text{mol Gd pro kg Körpergewicht}$ ,  $n=2$ ) nach einmaliger intravenöser Applikation der Substanzen bei Ratten (Han Wistar, Schering SPF,  $\approx 250 \text{ g Körpergewicht}$ ).

25 Die Gd- und Dy-Gehalte im Blut wurden mittels ICP-AES bestimmt.

**Tabelle 1:**

Pharmakokinetikparameter: Verteilungsvolumen (Vss), Gesamtclearance (CL<sub>tot</sub>) und Eliminationshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) von Dy-DTPA und der erfindungsgemäßen Fluorverbindung des Beispiels 1c. (Berechnet mit TOPFIT 2.0; Ein- bzw. Zwei-Kompartimentmodell).

	Vss (l/kg)		CL <sub>tot</sub> (ml/(min·kg))		t <sub>1/2</sub> (min)	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
Dy-DTPA	0.17	0.00	9.27	0.60	14.98	0.73
Beispiel 1c	0.14	0.02	1.07	0.09	95.01	10.37

Weitere Einzelheiten siehe Text zur Abbildung 1

#### Beispiel 40

#### Lymphknotenanreicherung am Meerschweinchen

Verschiedene fluorhaltige Gadolinium- und Mangan-Komplexe wurden 90 Minuten bis 24 Stunden nach subkutaner Gabe (2,5-10 µmol Gesamtgadolinium/kg Körpergewicht, Hinterpfote s.c.) an stimulierten Meerschweinchen (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsbstanzen) hinsichtlich ihrer Lymphknotenreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) untersucht. Hierbei wurden die nachfolgend in Tabelle 2 aufgelisteten Ergebnisse (Ermittlung der Gadolinium-Konzentration mittels ICP-AES) erhalten:

Tabelle 2

Substanz Beispiel Nr.	Zeitpunkt der Lymphknoten- entnahme (Dosis)	Gadolinium- bzw. Mangan-Konzentration in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen [ $\mu\text{mol/l}$ ] [% Dosis/g Gewebe]			
		Popliteal	Inguinal	Iliakal	Verhältnis
1c)	4 h (2,5 $\mu\text{mol/kg}$ )	120 $\mu\text{mol/l}$ 17,2 %	29 $\mu\text{mol/l}$ 4,2 %	40 $\mu\text{mol/l}$ 5,6 %	10 : 2,4 : 3,3
2c)	4 h (10 $\mu\text{mol/kg}$ )	435 $\mu\text{mol/l}$ 10,5 %	84 $\mu\text{mol/l}$ 2,0 %	150 $\mu\text{mol/l}$ 3,6 %	10 : 2,0 : 3,5
1e)	90 min (10 $\mu\text{mol/kg}$ )	559 $\mu\text{mol/l}$ 15,0 %	224 $\mu\text{mol/l}$ 6,0 %	290 $\mu\text{mol/l}$ 7,8 %	10 : 4,0 : 5,2
3c)	90 min (10 $\mu\text{mol/kg}$ )	880 $\mu\text{mol/l}$ 21,4 %	277 $\mu\text{mol/l}$ 6,7 %	339 $\mu\text{mol/l}$ 8,3 %	10 : 3,1 : 3,9

Die Tabelle 2 zeigt, daß eine hohe Kontrastmittelanreicherung über drei aufeinanderfolgende Lymphknotenstationen zu verzeichnen ist.

#### Beispiel 41

#### Lymphknotendarstellung (MRT) nach interstitieller Gabe des Kontrastmittels

Das Bild 1 zeigt MR-Aufnahmen von poplitealen und inguinalen Lymphknoten sowohl vor (linke Seite: Präkontrast), als auch 120 Minuten nach (rechte Seite) subkutaner Applikation (Meerschweinchen, Hinterpfote, Zwischenzehenraum) vom Gd-Komplex aus Beispiel 2c (in der Abbildung als Gd-DO3A-g-aminoamid-perfluorooctylether bezeichnet) (10  $\mu\text{mol}$  Gd/kg Körpergewicht). Die T<sub>1</sub>-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen (TR 400 ms, TE 15 ms) verdeutlichen den starken Signalanstieg in den poplitealen und inguinalen Lymphknoten der injizierten (gerader Pfeil) im Vergleich zur nicht-injizierten (gebogener Pfeil) Körperseite, bzw. zum Präkontrast-Bild.

**Beispiel 42****Ausscheidung des Kontrastmittels nach i.p. Gabe**

5 Nach Gabe eines erfindungsgemäßen perfluorierten Gadoliniumkomplexes (100 µmol Gesamtgadolinium/kg Körpergewicht) in den

10 Intraperitonealraum der Ratte wurde 14 Tage nach Applikation die Retention des Metalls in der Leber sowie im Restkörper untersucht. Bei diesem Versuch wurde die fluorhaltige Verbindung 2c) verwendet. Nach 14 d p.i. betrug die Gadoliniumkonzentration in der Leber 0,22 % und im Restkörper 1,1 % der applizierten Dosis.

15 Im Vergleich dazu wird Gd-DPTA-Polylysin als polymeres Material nicht vollständig ausgeschieden. Nach 14 d sind noch 7 % der Anfangsdosis im Körper enthalten.

20

**Beispiel 43****Bestimmung der T<sup>1</sup>-Relaxivity ausgewählter Verbindungen**

25 Die Relaxivity der folgenden Verbindungen wurde mit einem Minispec pc 20 (20 MHz, 0,47T) bei 37 °C in Wasser und Humanplasma bestimmt und mit der von Gd-DTPA-Polylysin und Magnevist® als Vergleichssubstanzen verglichen.

30



Tabelle 3

Substanz Beispiel Nr.	R <sup>I</sup> [L/mmol·sec] bei 0.47 T und 37° C	
	Wasser	Plasma
1c)	41	49
2c)	19	33
3c)	15,2	27,5
22f)	6,9	20,5
30c)	21,1	26,9
31c)	5,2	29,1
32c)	19,4	24,8
33f)	31,5	35,7
34b)	25,9	24,9
35d)	23,1	34,0
37d)	19,9	n.b.
38c)	23,3	30,5
Vergleichssubstanzen:		
Magnevist®	3,8	4,8
Gd-DTPA-Polylysin <sup>1)</sup>	13,1	16,8

n.b. = nicht bestimmt

<sup>1)</sup> aus Invest. Radiol. 1992, 346

# Patentansprüche

## 1. Perfluoralkylhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I

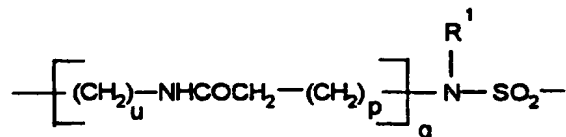


worin

$R^F$  eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel  $-C_nF_{2n}X$  ist, in der

$X$  ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und  $n$  für die Zahlen 4 - 30 steht,

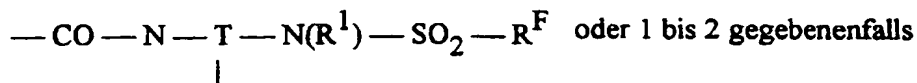
$L$  eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, eine  $-NHCO$ -Gruppe, eine Gruppe



wobei  $p$  die Zahlen 0 bis 10,  $q$  und  $u$  unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine  $-CH_2-OH$ -Gruppe, eine  $-CH_2-CO_2H$ -Gruppe oder eine  $C_2-C_{15}$ -Kette ist, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1 bis 3 Sauerstoffatome, 1 bis 2  $>CO$ -Gruppen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und/oder substituiert ist mit 1 bis 4 Hydroxylgruppen, 1 bis 2  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppen, 1 bis 2 Carboxygruppen, eine Gruppe  $-SO_3H$  bedeuten,

oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte  $C_2-C_{30}$ -Kohlenstoffkette ist, die gegebenenfalls 1 bis 10 Sauerstoffatome, 1 bis 3  $-NR^1$ -Gruppen, 1 bis 2 Schwefelatome, ein Piperazin, eine  $-CONR^1$ -Gruppe, eine  $-NR^1CO$ -Gruppe, eine  $-SO_2$ -Gruppe, eine  $-NR^1-CO_2$ -Gruppe, 1 bis 2  $-CO$ -Gruppen, eine Gruppe

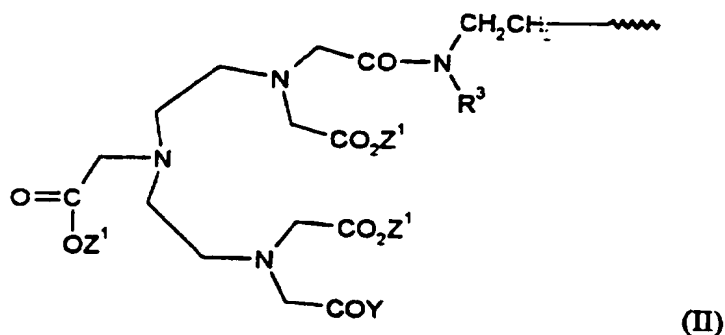


substituierte Aryle enthält und/oder durch diese Gruppen unterbrochen ist, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 -OR<sup>1</sup>-Gruppen, 1 bis 2 Oxogruppen, 1 bis 2 -NH-COR<sup>1</sup>-Gruppen, 1 bis 2 -CONHR<sup>1</sup>-Gruppen, 1 bis 2 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>H-Gruppen, 1 bis 2 Gruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>, wobei

R<sup>1</sup>, R<sup>F</sup> und p und q die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Kette bedeutet, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome oder 1 bis 2 -NHCO-Gruppen unterbrochen ist,

A für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht, und zwar für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel II



in der R<sup>3</sup>, Z<sup>1</sup> und Y unabhängig voneinander sind und

R<sup>3</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> hat oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-L-R<sup>F</sup> bedeutet, wobei m 0, 1 oder 2 ist und L und R<sup>F</sup> die o.g. Bedeutung haben,

Z<sup>1</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 11, 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83 bedeutet,

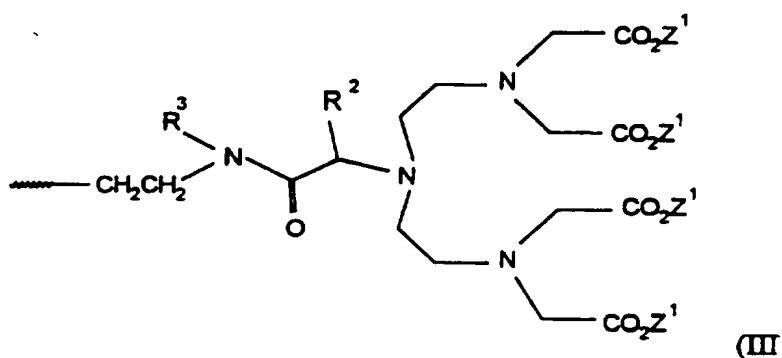
Y -OZ<sup>1</sup> oder



bedeutet, wobei  $Z^1$ , L,  $R^F$  und  $R^3$  die o. g. Bedeutungen haben,

oder

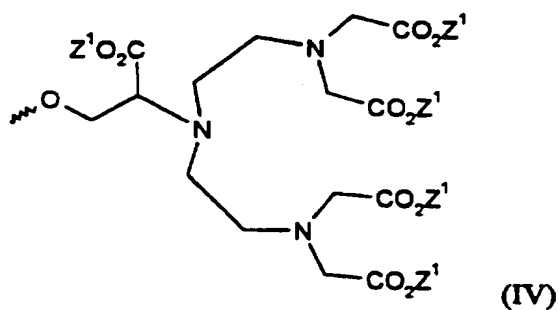
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel III



in der  $R^3$  und  $Z^1$  die oben genannten Bedeutungen aufweisen und  $R^2$  die Bedeutung von  $R^1$  hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IV

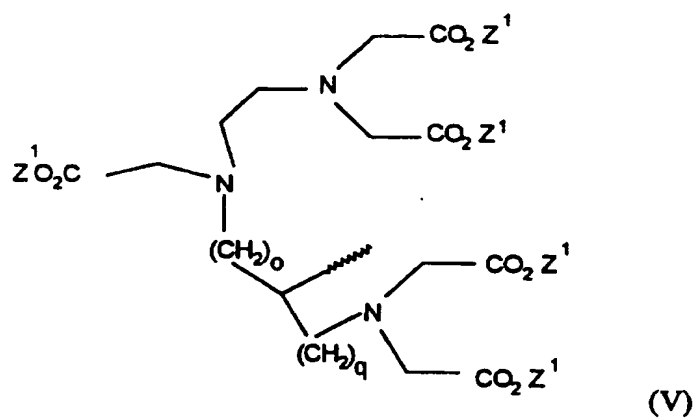


in der  $Z^1$  die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel V

15

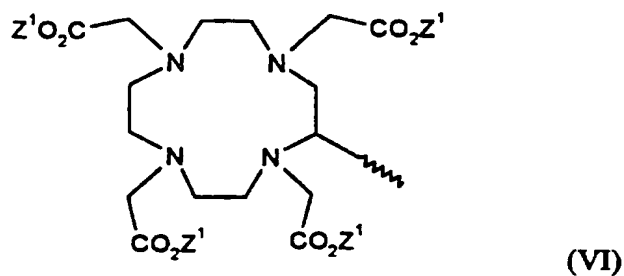


in der  $Z^1$  die oben genannte Bedeutung hat und o und q für die Ziffern  
O oder 1 stehen und die Summe  $o + q = 1$  ergibt,

5

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VI

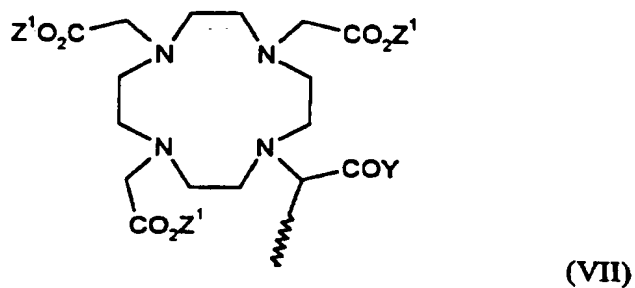


10

in der  $Z^1$  die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VII

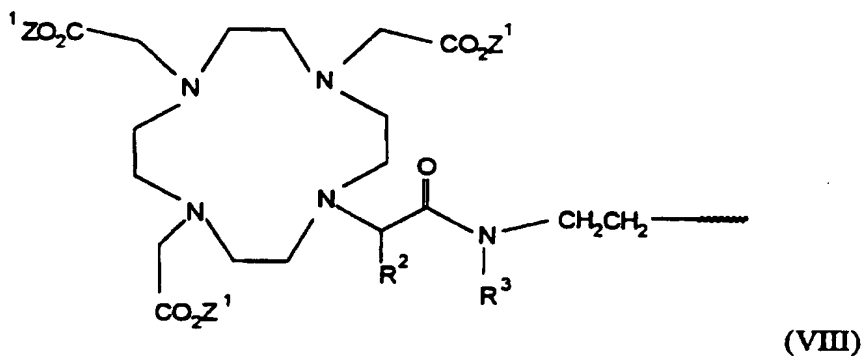


15

in der  $Z^1$  und Y die oben genannten Bedeutungen haben

oder

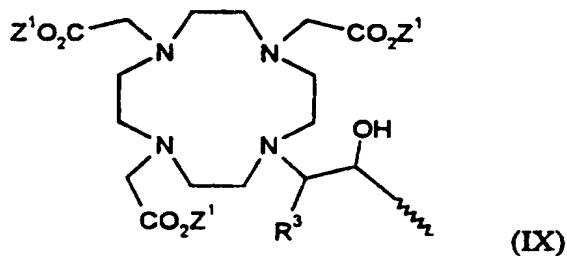
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VIII



in der  $R^3$  und  $Z^1$  die oben genannten Bedeutungen haben und  $R^2$  die o.g. Bedeutung von  $R^1$  hat.

oder

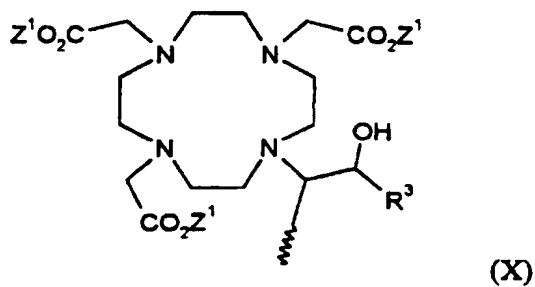
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IX



in der  $R^3$  und  $Z^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

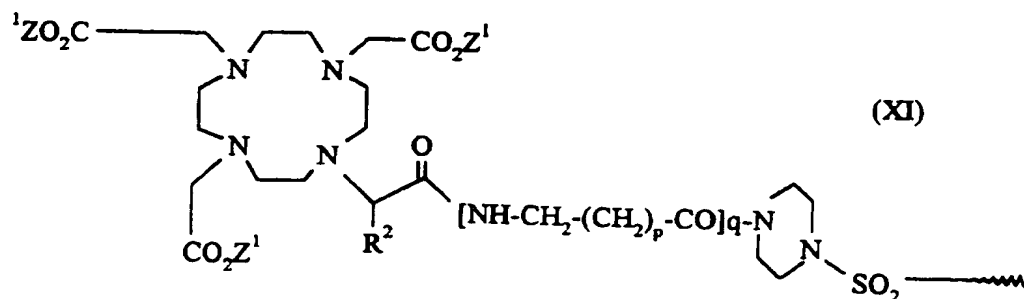
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel X



in der  $R^3$  und  $Z^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

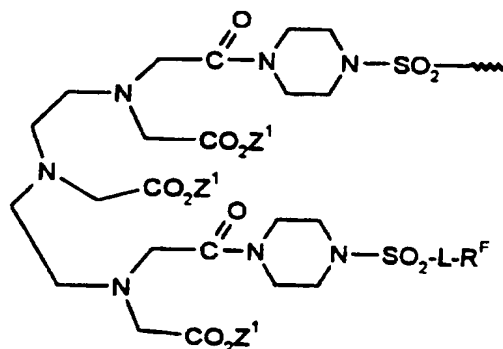
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XI



in der  $Z^1$  p und q die oben genannte Bedeutung haben und  $R^2$  die Bedeutung von  $R^1$  hat.

oder

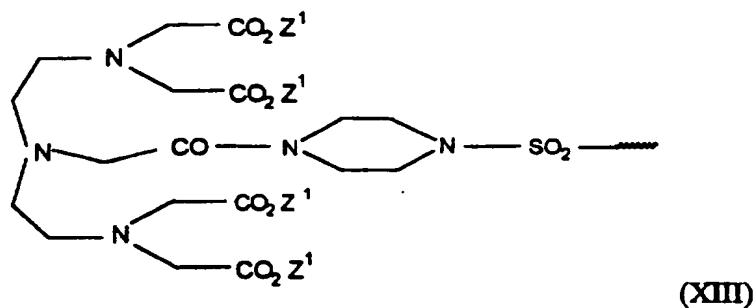
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XII



in der L,  $R^F$  und  $Z^1$  die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

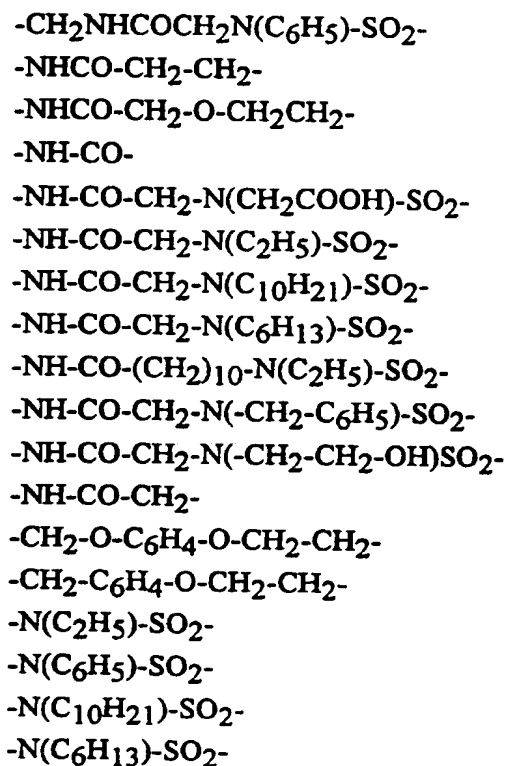
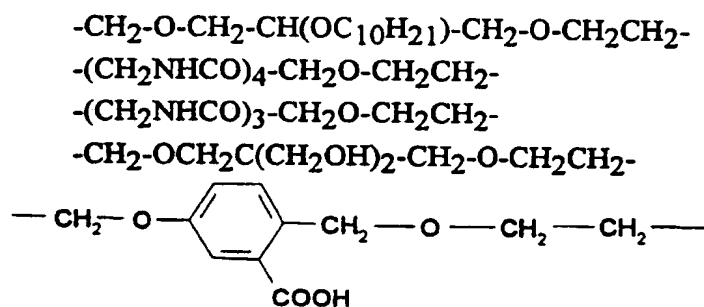
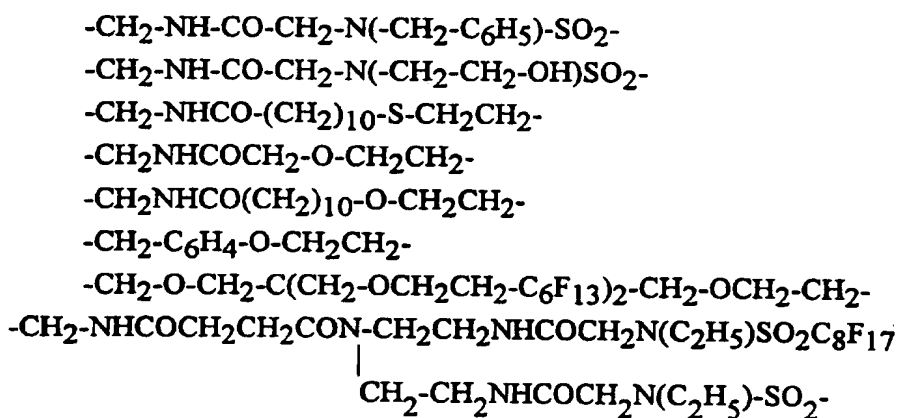
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XIII



in der  $Z^1$  die oben genannte Bedeutung hat.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z^1$  für ein Wasserstoffatom steht.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n in der Formel  $-C_nF_{2n}X$  für die Zahlen 4 - 15 steht.
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß X in der Formel  $-C_nF_{2n}X$  ein Fluoratom bedeutet.
5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß L für
  - CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> s = 3 - 15
  - CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> t = 2 - 6
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-





$\text{-N(C}_2\text{H}_4\text{OH)-SO}_2\text{-}$   
 $\text{-N(CH}_2\text{COOH)-SO}_2\text{-}$   
 $\text{-N(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}$   
 $\text{-N-[CH(CH}_2\text{OH)}_2\text{]-SO}_2\text{-}$   
 $\text{-N-[CH(CH}_2\text{OH)CH(CH}_2\text{OH)]-SO}_2\text{-}$   
 steht.

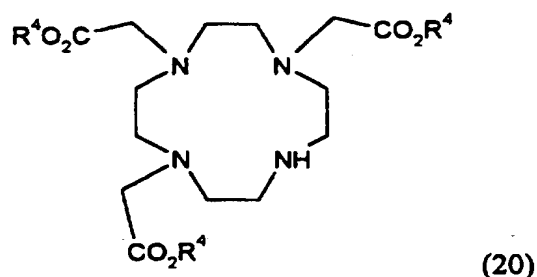
6. Die Verbindungen gemäß Anspruch 1:

Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluor-octylsulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,

Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadecafluor-heptadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

7. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

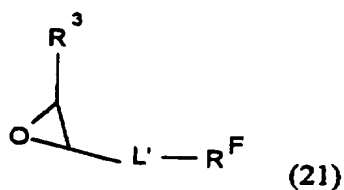
a) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel IX herstellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20



in der

$\text{R}^4$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl oder Benzyl bedeutet

mit Epoxiden der allgemeinen Formel 21

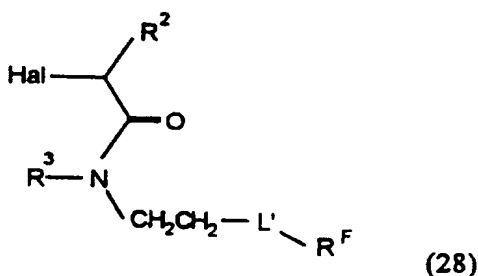


in der

$R^3$  die Bedeutung von  $R^1$ , gegebenenfalls in geschützter Form, hat oder -  $(CH_2)_m-L-R^F$  bedeutet, wobei  $m$  0, 1 oder 2 sein kann,  $L'$  die Bedeutung von  $L$  hat, gegebenenfalls in geschützter Form, und  $R^F$  eine perfluorierte Kohlenstoffkette ist,

in Alkoholen, Ethern, Wasser oder in Mischungen aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und  $180^\circ\text{C}$  unter Zusatz von anorganischen und/oder organischen Basen umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Komplexbildner mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt und anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäurenamide substituiert,

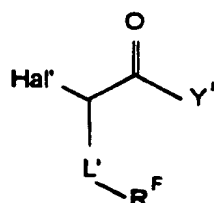
b) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VIII herstellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 28



in der  $R^2$  die Bedeutung von  $R^1$  hat, Hal Chlor, Brom und Jod bedeutet und  $R^F$ ,  $L'$  und  $R^3$  die oben genannten Bedeutungen haben,

in an sich bekannter Weise alkyliert, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und mit den so erhaltenen Komplexbildnern weiter wie unter a) verfährt,

c) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VII herstellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 34

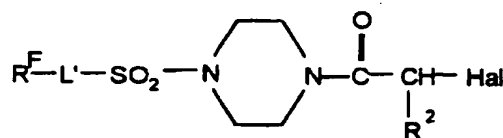


(34)  
in der  $\text{Hal}'$  die Bedeutung von Hal, F, -OTs, OMs hat,  $\text{Y}'$  für die Reste  
OH und  $\begin{array}{c} -\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^F \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$

steht und  $L'$  und  $R^F$  die o.g. Bedeutung haben,

in an sich bekannter Weise umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und mit den so erhaltenen Komplexbildnern wie unter a) verfährt,

d) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel XI mit q in der Bedeutung der Ziffer 0 herstellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 68

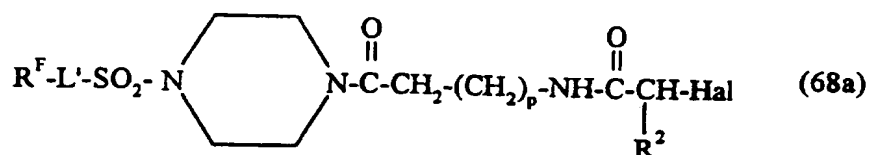


(68)

in der  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^2$  und Hal die o. g. Bedeutungen haben ,

in einem organischen Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen mehrere Stunden umgesetzt, anschließend ggf. vorhandene Schutzgruppen abspaltet und mit den so erhaltenen Komplexbildnern wie unter a) verfährt,

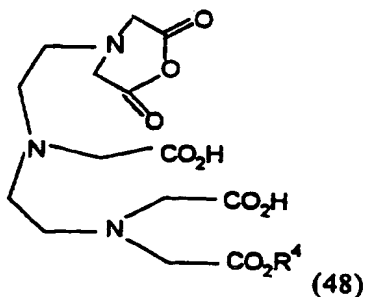
- 5 e) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel XI mit q in der Bedeutung der Ziffern 1, herstellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 68a



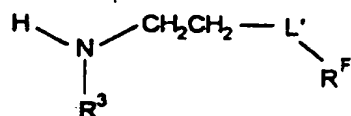
15 in der  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^3$ , p und Hal die oben genannten Bedeutungen haben, in einem organischen Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen mehrere Stunden umgesetzt, anschließend ggf. vorhandene Schutzgruppen abspaltet und mit den so erhaltenen Komplexbildnern wie unter a) verfährt.

8. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 20 a) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel II herstellt, indem man für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel II für eine OH-Gruppe steht, Verbindungen der allgemeinen Formel 48



in der  $R^4$  die o.g. Bedeutung hat,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel 29

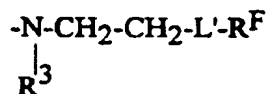


(29)

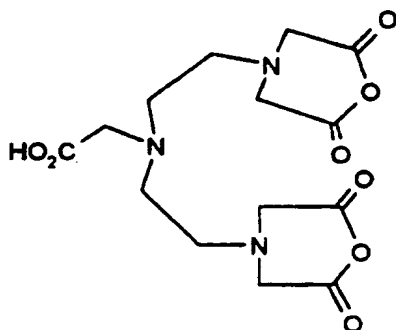
in der  $R^3$ ,  $L'$  und  $R^F$  die o. g. Bedeutungen haben,

in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz von anorganischen und/oder organischen Basen, bei erhöhten Temperaturen umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Komplexbildner mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt und anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäurenamide substituiert

bzw. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel II für die Gruppe



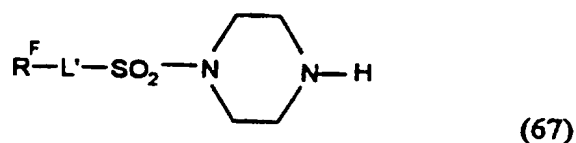
steht, das Bisanhydrid der Diethylentriamin-pentaessigsäure (Merck) der allgemeinen Formel 49



(49)

unter analogen Bedingungen mit einem Amin der Formel 29 umgesetzt und weiter wie im ersten Fall verfährt,

- b) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel XII herstellt, indem man das Bisanhydrid 49 mit Piperazinderivaten der allgemeinen Formel 67

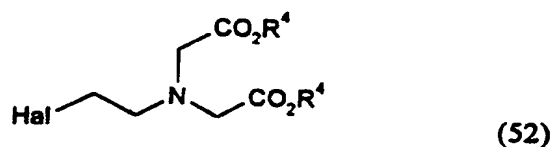


in der  $\text{R}^{\text{F}}$  und  $\text{L}'$  die o.g. Bedeutung haben,

unter gleichen Bedingungen wie unter a) umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet und weiter wie unter a) verfährt.

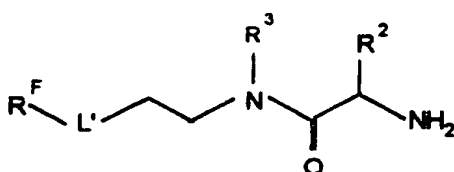
9. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel III herstellt, indem man Halogencarbonsäurederivate der allgemeinen Formel 52



in der Hal und  $\text{R}^4$  die o.g. Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel 51

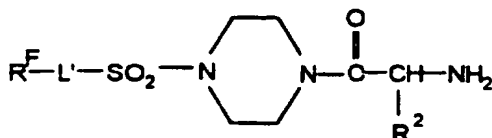


(51)

in der  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die o.g. Bedeutung haben,

in an sich bekannter Weise umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Komplexbildner mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt und anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäurenamide substituiert

b) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel XIII herstellt, indem man analog zu a) Halogencarbonsäurederivate der allgemeinen Formel 52 mit Piperazinderivaten der allgemeinen Formel 66



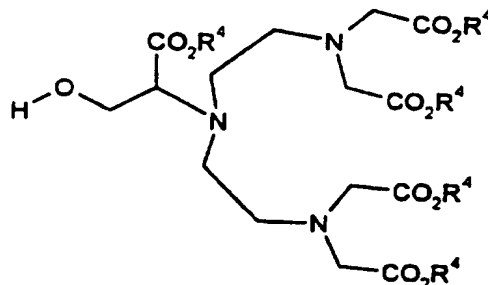
(66)

in der  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$  und  $\text{R}^2$  die o.g. Bedeutung haben,

umsetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, und weiter wie unter a) verfährt.

10. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel IV herstellt, indem man Hydroxysäuren bzw. -ester der allgemeinen Formel 56





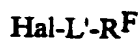
(56)

in der  $R^4$  die o. g. Bedeutung hat

5

mit Halogenverbindungen der allgemeinen Formel 55

10



(55)

in der  $R^F$ ,  $L'$  und Hal die o. g. Bedeutungen haben,

15

in einer Mischung aus einem organischen Lösungsmittel und einem Puffer bei leicht alkalischem pH bei Raumtemperatur mehrere Stunden umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Komplexbildner mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt und anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäurenamide substituiert.

20

25

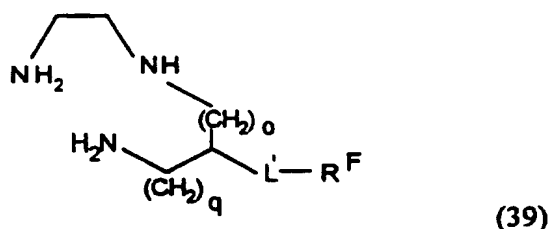
11. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel V herstellt, indem man  $\alpha$ -Halogencarbonsäureester oder -säuren der allgemeinen Formel 18



in der Hal und  $\text{R}^4$  die o.g. Bedeutung haben,

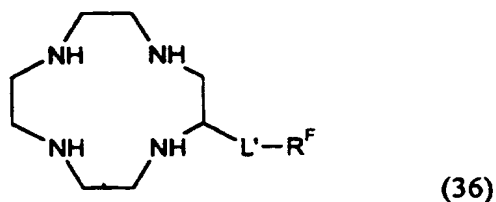
mit Aminen der allgemeinen Formel 39



in der  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^F$ , o und q die genannten Bedeutungen haben

in an sich bekannter Weise umgesetzt, anschließend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Komplexbildner mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur umgesetzt und anschließend - falls gewünscht - vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäurenamide substituiert,

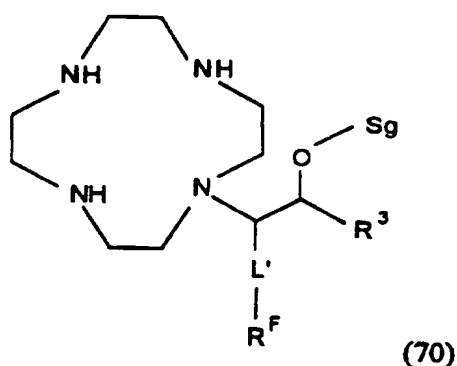
- b) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel VI herstellt, indem man  $\alpha$ -Halogencarbonsäureester oder -säuren der allgemeinen Formel 18 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 36



in der  $L'$  und  $R^F$  die o.g. Bedeutungen haben,

in an sich bekannter Weise umgesetzt und weiter wie unter a) verfährt.

- 5 c) Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A in der Bedeutung der allgemeinen Formel X herstellt, indem man  $\alpha$ -Halogencarbonsäureester oder -säuren der allgemeinen Formel 18 mit Verbindungen der allgemeinen Formel 70



10 in der  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben und Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe steht,

in an sich bekannter Weise umgesetzt und weiter wie unter a) verfährt.

- 15 12. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

- 20 13. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 10 als Kontrastmittel in der  $^1\text{H}$ -NMR-Diagnostik und -Spektroskopie.

14. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 10 als Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik.

5

15. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 10 als pharmazeutisches Mittel für Radio-Diagnostik und -Therapie.

10

16. Verwendung gemäß Anspruch 13 oder 14 als blood-pool-agents.

17. Verwendung gemäß Anspruch 13 oder 14 als Lymphographika.

15

20

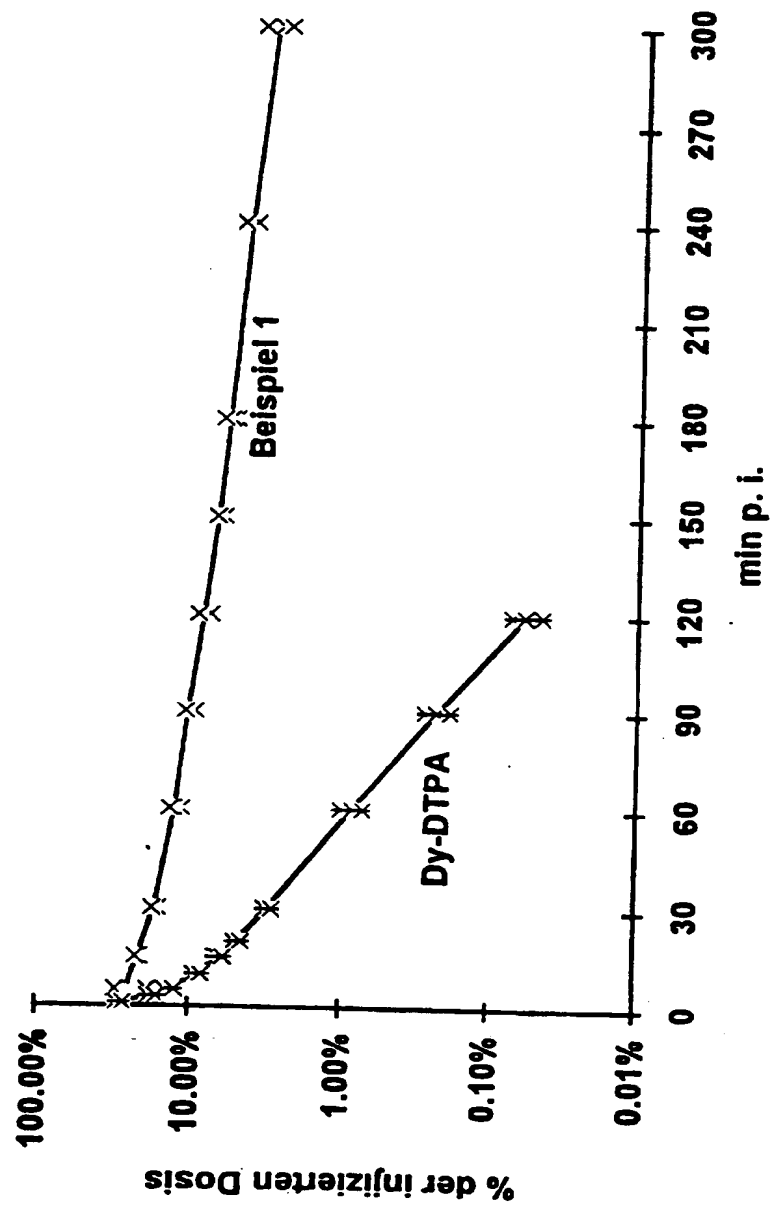


Abbildung 1

**Bild 1: MRT-Lymphkonotendarstellung nach interstitieller Gabe des Kontrastmittels**

